

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame MAHAUT née Odile MORET
le 15 Juillet 1941 à Beaumesnil (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le

24 JUIL 1974

1974

**Prévention des accidents
thrombo-emboliques par l'administration de
faibles doses d'héparinate de calcium dans
les prothèses totales de la hanche.**

Président : Monsieur LACROIX, Professeur

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame MAHAUT née Odile MORET

le 15 Juillet 1941 à Beaumesnil (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le

1974

**Prévention des accidents
thrombo-emboliques par l'administration de
faibles doses d'héparinate de calcium dans
les prothèses totales de la hanche.**

Président : Monsieur LACROIX, Professeur

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MADAME MAHAUT née OGLE MORET

le 12 Juillet 1974 à Caen (France)

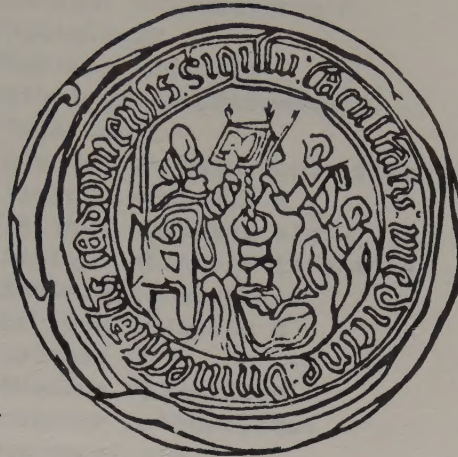
1974

Présentation de la thèse



Prévention des accidents
thrombo-emboliques par l'administration de
faibles doses d'héparinate de calcium dans
les prothèses totales de la hanche.

Président : Monsieur LACHAUX, Professeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-chirurgie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

*
* *
*

A MON MARI

En gage d'amour.

A MES ENFANTS LUC ET HERVINE

Que j'aime tendrement

A MES PARENTS

En témoignage de ma grande affection,
de ma reconnaissance infinie pour leur amour,
leur aide, leur compréhension et leur persévérance.

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance pour leur soutien.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

A NOS MAITRES EN ANESTHESIOLOGIE

Monsieur le Professeur GUERY

Professeur agrégé de la Faculté de Paris,

Chef du Département d'anesthésie, réanimation

des Hôpitaux Ambroise Paré et Raymond Poincaré

En remerciement de l'accueil que vous nous
avez réservé quand nous sommes entrés
dans la voie de l'anesthésiologie.

En remerciement de l'enseignement reçu.

Veillez trouver ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre gratitude.

Monsieur le Docteur PASTEYER

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
en remerciement des conseils et de l'aide
qu'il nous a donnés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR KHER

Médecin des Laboratoires CHOAY

Par vos conseils éclairés
Par votre aide efficace
Par votre soutien permanent

Vous avez rendu la préparation de cette thèse plus
aisée.

Vous en avez permis la réalisation plus facile.

Veillez trouver ici l'expression de nos
remerciements et le signe de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUDET

Qui m'a permis d'effectuer cette thèse
dans son service.

Avec mes remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL

En remerciement des facilités qu'il nous a offertes.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LACROIX

Professeur de clinique et de pathologie chirurgicales.

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence
de notre Jury de Thèse en remerciement des
connaissances qu'il nous a transmises et
des conseils qu'il nous a fournis.

Qu'il trouve ici l'expression du respect que
l'élève doit au professeur et l'expression
de l'admiration que l'apprenti a pour le Maître.

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUESNEL

Maître de Conférences agrégé d'anesthésiologie.

En remerciement de sa sympathie et de son amabilité.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOYAU

Maître de Conférences agrégé de rhumatologie.

En remerciement de la sollicitude qu'il nous a toujours manifestée.

Qu'il trouve ici le signe de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THOMAS

Maître de Conférences agrégé d'immunologie, hématologie.

En remerciement de l'accueil qu'il nous a réservé et de son acceptation d'appartenir à notre Jury.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respect.

PREVENTION DES ACCIDENTS
THROMBO-EMBOLIQUES PAR L'ADMINISTRATION
DE FAIBLES DOSES
D'HEPARINATE DE CALCIUM
DANS LES PROTHESES TOTALES DE HANCHE

P L A N

I - INTRODUCTION

II - PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

I - Hémostase primaire

- adhésion
- release
- agrégation réversible
- agrégation irréversible.

2 - Coagulation

- thromboplastinoformation
 - intrinsèque
 - extrinsèque
- thrombinoformation
- fibrinoformation
- inhibiteurs de la coagulation

3 - Fibrinolyse

III - METHODES COURANTES D'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE

- I - Temps de saignement
- 2 - Numération plaquettaire
- 3 - Adhésivité plaquettaire
- 4 - Agrégation plaquettaire
- 5 - Temps de coagulation
- 6 - Temps de céphaline - kaolin
- 7 - Temps de Howell
- 8 - Temps de Quick
- 9 - Thromboélastographie
- 10 - Temps de thrombine
- II - Test de Von Kaulla

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES VEINGUSES

1 - Facteurs vasculaires

2 - Facteurs hémodynamiques

3 - Facteurs sanguins

a) - Hyperactivité des facteurs de l'hémostase

- Facteurs cellulaires

- Facteurs plasmatiques.

b) - Déficience des systèmes inhibiteurs de l'hémostase

et les altérations du potentiel lytique

. Dépression des inhibiteurs de l'hémostase

. Altération des mécanismes fibrinolytiques.

4 - Facteurs associés

a) - Facteurs anesthésiques

- drogues

- méthodes

b) - Facteurs de Réanimation

- perfusions

- transfusions sanguines

V - PRINCIPAUX MOYENS UTILISES DANS LA PREVENTION DES ACCIDENTS THROMBO- EMBOLIQUES POST-OPERATOIRES ET LEUR MECANISME D'ACTION

1 - Méthodes physiques

. Méthode classique de kinésithérapie intensive

. Méthode par stimulation électrique des muscles du mollet

. Pédalage passif

. Compression pneumatique intermittente

2 - Les Dextrans

3 - Les antiagrégants

- Action sur l'adhésion
- Action sur l'agrégation, le release

- a) inhibiteurs de l'agrégation primaire
- b) inhibiteurs spécifiques du release
- c) inhibiteurs spécifiques de certains agents agrégants.

4 - Les Anticoagulants.

- Les Antivitamines K
- Les Héparines.

VI - EXPERIENCE PERSONNELLE

A - Matériel et méthode

- 1) - Le choix des malades traités
- 2) - Critères de diagnostic
 - pour les phlébites
 - pour l'embolie pulmonaire
- 3) - Schéma thérapeutique
 - A - Critères de choix de la thérapeutique
 - a - Son efficacité
 - b - Sa sécurité d'emploi
 - c - Sa simplicité d'emploi
 - B - Le produit et le matériel
 - C - Lieu et mode d'administration
 - D - Début
 - E - Posologie
 - F - Durée

4) - Facteurs d'exclusion.

B - Nos résultats

1 - Thromboses veineuses profondes

2 - Embolies pulmonaires

3 - Complications hémorragiques

a - au foyer opératoire

b - à d'autres niveaux

c - aux points d'injection

4 - Complications infectieuses

VII - COMMENTAIRES

I - Données de la littérature

2 - Discussion

VIII- CONCLUSION

*

* *

*

INTRODUCTION

Les complications thrombo-emboliques constituent un des plus graves dangers en chirurgie orthopédique. Dans ce cadre de chirurgie, l'arthroplastie totale de la hanche est l'intervention la plus thrombogène en dehors de la traumatologie.

Leur fréquence, leur précocité, leur risque immédiat d'embolie pulmonaire mortelle et leurs séquelles lointaines ont provoqué de nombreuses études.

Diverses thérapeutiques préventives ont été mises en oeuvre pour lutter contre ce risque. Elles ont chacune leur mérite et leurs inconvénients.

Quelques chiffres illustrent la fréquence, la gravité et la précocité de ces complications.

Elles se basent uniquement sur des critères cliniques, la fréquence des thromboses veineuses post-opératoires est de 3,20% en chirurgie orthopédique, de 4,4% en chirurgie rachidienne et de 15% en chirurgie de la hanche (TUBIANA et DUPARC 1961) (64).

Des études plus récentes donnent des chiffres plus élevés encore : 34% (HARRIS et Coll. 1967) (24).

Aux chiffres relativement peu élevés cliniquement sont opposés ceux donnés par les explorations phlébographiques : 53,6% (EVARTS et Coll. 1971) (18) 48% (HAMILTON et Coll. 1970) (23).

Ces données sont confirmées par la méthode de détection des Thromboses veineuses profondes au fibrinogène marqué à l'iode 125, 48% dans les prothèses totales de hanche pour coxarthrose. (DECHAVANNE et Coll. 1974) (14). Pour KAKKAR en 1971, la fréquence, qui est de 35% en-dessous de 60 ans, passe, au-dessus de 60 ans (28), à 61%.

La complication immédiate grave : l'embolie pulmonaire a une fréquence de 9,6% (TUBIANA et DUPARC 1961) (64), 10% (HARRIS et Coll.1967) (24) dans les prothèses totales de la hanche. Le taux de mortalité par embolie pulmonaire oscille entre 2% et 3% en moyenne dans les suites d'Arthroplastie pour coxarthroses (IVINS et Coll.1967) (27) (COVENTRY et Coll. 1973) (13).

Ces accidents thrombo-emboliques post-opératoires fréquents ont une survenue précoce. En effet, leur détection récente au Fibrinogène marqué à l'iode I25 confirme que 50% des thromboses se forment au cours des 24 à 48 premières heures post-opératoires (KAKKAR et Coll.1968) (28 bis) (NEGUS et Coll. 1968) (44) (DECHAVANNE et Col.1974) (14).

En s'appuyant uniquement sur des critères cliniques (COVENTRY et Coll.1973) (13) constatent que ces complications apparaissent au cours des 5 premiers jours.

Nous constatons donc la fréquence, la gravité et la précocité extrême des accidents thrombo-emboliques après Arthroplastie de hanche. Il apparaît qu'un traitement systématique et précoce soit indispensable.

Les doses faibles d'héparinate de calcium sous-cutané en thérapeutique préventive ont fait leurs preuves en chirurgie générale en deux injections puis trois injections par 24 heures afin d'éviter les pics d'hypocoagulabilité.

Dans les prothèses totales de hanche, chirurgie classée comme haut risque, les trois injections par 24 heures sont nécessaires.

II

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Dans l'organisme la circulation sanguine s'effectue normalement grâce à un équilibre entre les mécanismes fibrino-générateurs et fibrinolytiques.

Lorsqu'une brèche vasculaire se produit, il est nécessaire que ce saignement cesse rapidement afin de limiter la perte sanguine. Un certain nombre de facteurs interviennent : facteurs vasculaires, plaquettaires, plasmatiques. Ils aboutissent à la création d'un caillot plaquettaire puis fibrineux.

Le sang peut donc passer de l'état liquide à l'état solide, c'est la coagulation, puis par auto-défense de l'état solide à l'état liquide, c'est la fibrinolyse.

Les mécanismes fibrino-générateurs mettent en jeu les plaquettes sanguines qui subissent un certain nombre de modifications groupées sous le nom " d'Hémostase Primaire " :

- 1 - Adhésion très rapide des plaquettes aux fibres collagènes sous-endothéliales du vaisseau lésé.
- 2 - Phénomène de Release.
- 3 - Agrégation des plaquettes entre elles, réversibles, formant un premier thrombus lâche.
- 4 - Modifications irréversibles des plaquettes agrégées encore appelées " Métamorphose visqueuse ".
- 5 - Consolidation du clou plaquettaire.

Cette hémostase primaire est suivie de la coagulation proprement dite avec formation de fibrine insoluble venant consolider le " clou hémostatique ".

Bien que ces différentes phases soient imbriquées, nous les envisagerons successivement.

I - L'HEMOSTASE PRIMAIRE

Dès la section ou le traumatisme d'un vaisseau on constate une vasoconstriction locale qui diminue le courant circulatoire et rétrécit la brèche.

La valeur atteindrait 30% du diamètre vasculaire avant la section, la réduction du calibre étant plus marquée au niveau des artérioles périphériques (CAEN et Coll.) (10). Son efficacité est limitée et elle est induite par les catécholamines véhiculées dans l'atmosphère périplaquettaire.

En même temps, les plaquettes adhèrent en quelques secondes au niveau des fibres collagènes sous-endothéliales.

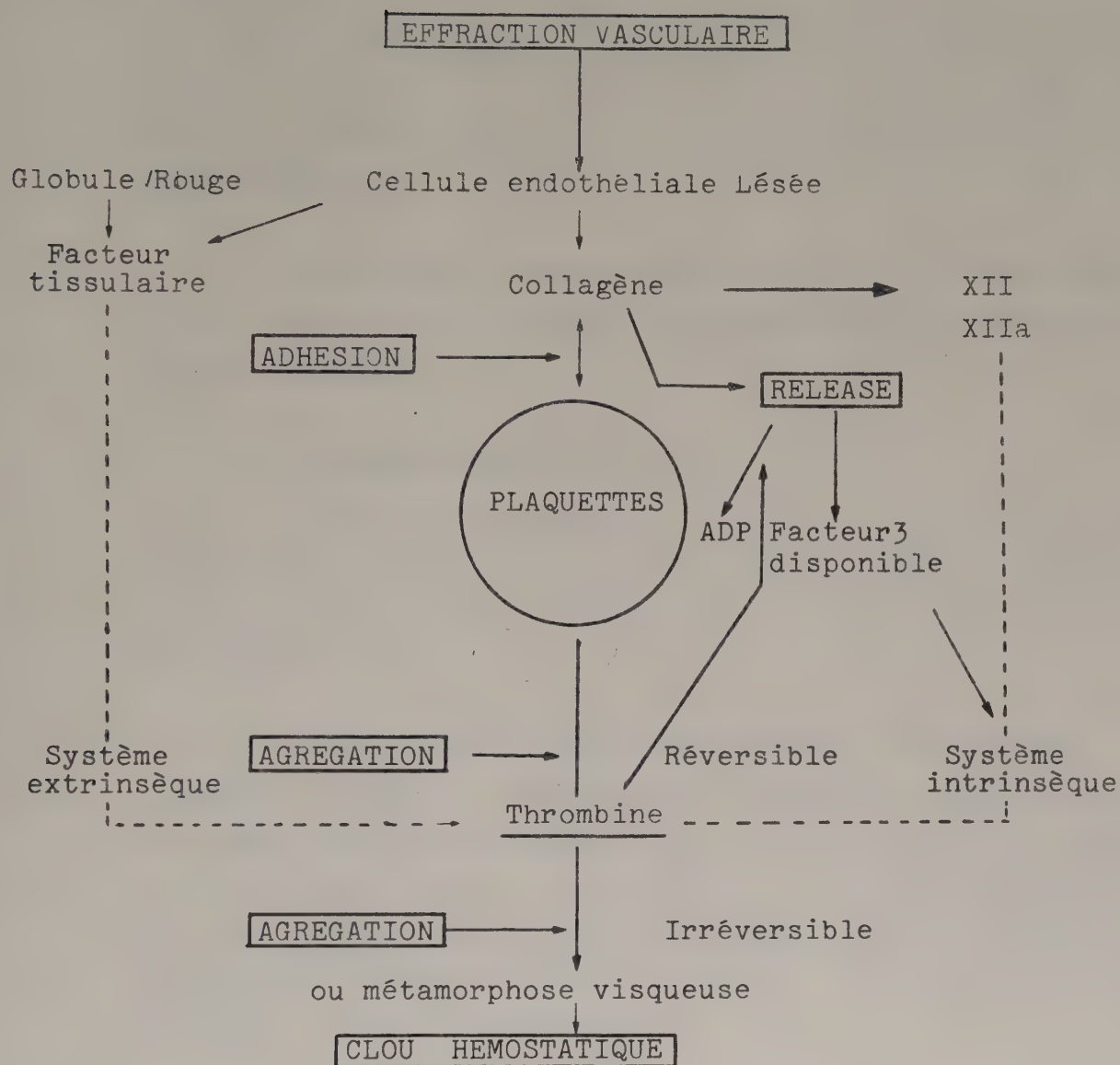
1 - L'ADHESION

Cette adhésion précoce et rapide ne semblait pas être un phénomène biochimique mais plutôt un phénomène biophysique. Cependant, récemment, (RODMAN et MASSON) (33) ont reconnu que les facteurs I et XII, au moins en faible quantité, seraient nécessaires à une adhésion plaquettaire correcte.

En 1971, JAMIESON et Coll. (SAMAMA) (59) ont montré la nature biochimique de ce mécanisme. Selon eux, l'adhésion résulterait de la formation d'un complexe entre les restes glucidiques présents au niveau des fibres de collagène et une Gluco-syltransférase de la membrane plaquettaire.

Après l'adhésion au collagène, les plaquettes subissent des modifications morphologiques importantes. Elles augmentent de volume, phénomène connu sous le nom de " swelling " et subissent une réorganisation interne : les granules et les mitochondries se regroupent au centre du cytoplasme, les microtubules gagnent la périphérie cellulaire.

De plus, il se produit une dégranulation par un mécanisme de vacuolisation.



physiologie de L'hémostase Primaire

d'après Gouault et Heilmann (21)

Au début des phénomènes d'adhésion, (HUGES) (33) a mis en évidence des formations particulières : des grappes de micro-vésicules recouvertes par la membrane plaquettaire. Elles se localisent à l'extrémité d'un pseudopode. Elles contiennent une grande quantité de grains de glycogène venus de tout le cytoplasme dans les vésicules au stade qui précède l'agrégation. Ce processus serait spécifique à l'action du collagène.

A l'adhésion des plaquettes au collagène et à leurs modifications morphologiques succède une phase sécrétoire active et rapide dite de " Release ".

2 - PHENOMENE DE RELEASE -

Les substances libérées sont retrouvées dans le plasma. Ce phénomène n'est pas spécifique de l'action du collagène mais peut être induit par divers agents tels l'ADP, la thrombine (KASER, GLANZMAN, et CUSHER) (9).

Les substances libérées sont d'abord, comme l'a montré HOLMSEN (25bis), les nucléotides adényliques : ADP, ATP, issus d'un pool métaboliquement inactif, il s'agit d'un phénomène d'exocytose ; puis des acides aminés, de la sérotonine, des facteurs plaquettaires 4 et 3 qui seraient responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire (MUSTARD et PACKHAM) (43bis) et des électrolytes : K⁺ (RABY) (54).

L'AMP cyclique jouerait un rôle dans la transmission intracellulaire du message à l'origine du phénomène de release. Puis se produit l'agrégation plaquettaire.

3 - AGREGATION PLAQUETTAIRE -

Tout d'abord Agrégation réversible sous l'action de l'ADP en présence du facteur plaquettaire 4, du fibrinogène, sans doute du facteur HAGUEMAN, de protéines thermostables de nature globulinique et de Ca⁺⁺ ou de Mg⁺⁺ (SAMAMA) (59).

Cette agrégation induite par l'ADP est spontanément réversible vraisemblablement par inactivation de l'ADP dans le plasma.

4 - AGREGATION IRREVERSIBLE -

Cette formation de thrombus blanc qui recouvre la brèche vasculaire laisse passer le sang par d'étroits conduits. Elle est suivie d'une agrégation irréversible sous l'action de la Thrombine.

L'hémostase primaire aboutit donc à la formation du " clou hémostatique " imperméable, permettant l'arrêt du saignement pour les vaisseaux de petit calibre.

5 - CONSOLIDATION DU " CLOU PLAQUETTAIRE " -

Ce " clou " est renforcé par la formation de fibrine résultant de la coagulation plasmatique.

INDUCTEURS ET INHIBITEURS DES DIFFERENTS STADES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

Certaines substances sont capables d'induire ou au contraire d'inhiber électivement les réactions de l'intervention plaquettaire.

INHIBITEURS		INDUCTEURS
Thrombopéniants .centraux et péri- phériques Quinine, Quinidine Chlorotiazine, Rifampicine	<u>Plaquettes</u>	
IMAO Dextrans Réserpine Sulfinpyrazone Phénylbutazone Certains antihistaminiques Papavérine	<u>Adhésion</u>	Collagène Destrogène

INHIBITEURS		INDUCTEURS
anti-Inflam- atoires non stéroïdiens Aspirine Phénylbutazone Paracétamol Amidopyrine Indométazine Dextropropoxyphène Ac.Méfénamique APPAVERINE HEPARINE Procaïne Xylocaïne Chlorpromazine Prométhazine Imipramine Amitryptilline Déméthyl-imipramine Diphénylhydramine nesthésiques et eutrogènes Phénoxybenzamine Phentolamine Bloquants	RELEASE	Thrombine Adrénaline A D P Venins de Serpents Protéases A.G. à longue chaîne virus complexe AG - AC Endotoxines Certaines héparinoïdes de synthèse Chlorpromazine Imipramine Amitryptilline Désipramine à fortes doses
AMP et ATP Dipyridamole Prostaglandine E₁ Dérivés de l'arginine Composés guanidiques Méthylxanthines Héparine Aspirine	AGREGATION	A.D.P. Adrénaline Ca++ et Mg++ FIBRINOGENE Facteur plaquettaire 4 Facteur Willebrand Thrombine

II - LA COAGULATION PLASMATIQUE

La coagulation plasmatique comprend 3 phases décrites successivement mais en réalité imbriquées :

- la thromboplastinoformation
- la thrombinoformation
- la fibrinoformation.

A - LA THROMBOPLASTINOFORMATION

La thromboplastinoformation se fait par deux voies différentes :

- la voie intrinsèque ou endogène
- la voie extrinsèque ou exogène.

In vivo, les deux systèmes sont nécessaires à l'hémostase physiologique.

1 - THROMBOPLASTINOFORMATION ENDOGENE OU INTRINSEQUE

Ce système est ainsi appelé car il ne fait appel qu'à des facteurs plasmatiques auxquels s'ajoute le facteur 3 plaquettaire.

Ces facteurs plasmatiques sont les suivants :

Facteurs HAGUEMAN	Facteurs XII
Facteurs PTA = Facteur de Rosenthal (plasma thromboplastine Antécédent)	Facteur XI
Facteur Antihémophilique A	Facteur VIII
Facteur Antihémophilique B	Facteur IX
Facteur Stuart	Facteur X
Accélélerine	Facteur V

Les facteurs XII et XI sont présents dans le plasma sous forme inactive. Le facteur XII activé par une surface mouillable forme avec le facteur XI un complexe : le " produit contact ". Cette réaction ne nécessite pas la présence de calcium.

Selon RATNOFF (39bis), la réaction entre les facteurs XII et XI est accélérée par les acides gras saturés à longue chaîne.

Il existerait un autre activateur du facteur XI dans l'organisme car chez les sujets dépourvus de Facteur XII le temps de coagulation est très allongé mais il n'existe pas de syndrome hémorragique.

Les " produits contacts " activent en présence de calcium le Facteur IX.

Le Facteur IX activé, en présence de calcium, du facteur plaquettaire No 3 et du facteur VIII active le facteur X.

Ensuite le facteur X activé en présence du facteur 3 plaquettaire, du facteur V et de Ca^{++} forme la Prothrombinase. La thrombine exalte l'activité des facteurs V et VIII.

La Prothrombinase est un complexe lipoprotéinique sédimentable que de multiples constatations permettent de représenter comme l'association autour d'une micelle phospholipidique du facteur X activé et du facteur V. Cette prothrombine est une enzyme protéolytique.

2 - THROMBOPLASTINOFORMATION EXOGENE OU EXTRINSEQUE -

Cette phase de la coagulation plasmatique est beaucoup plus simple et plus rapide que la thromboplastinoformation endogène. Elle fait appel aux plastines tissulaires et à la proconvertine ou facteur VII.

Ainsi après lésion, les cellules vasculaires libèrent des thromboplastines tissulaires qui, grâce au facteur VII, présent dans le sang, activent le facteur X. Le facteur X, activé en présence du facteur V et de phospholipides cellulaires, aboutit à la prothrombinase qui induit la thrombinoformation.

B - LA THROMBINOFORMATION -

La thrombinase formée va induire le 2ème stade de la coagulation, au cours duquel la prothrombine va se transformer en thrombine.

La prothrombine ou facteur II, qui est une protéine plasmatique synthétisée par le foie en présence de vitamine K, sert de substrat à la réaction et la prothrombine d'enzyme protéolytique.

En présence de Ca^{++} , la prothrombine est scindée sous l'action de la prothrombinase et il y a libération de la thrombine et de fragments inactifs.

Les facteurs VII et V assurent la rapidité de la génération de la thrombine à partir de la prothrombine et la thrombine elle-même auto-accélère sa génération.

C - LA FIBRINOFORMATION -

La thrombine est une enzyme protéolytique capable d'hydrolyser le fibrinogène et des substrats synthétiques comme le TAME, de poids moléculaire de 32.000 ; elle est formée de deux chaînes polypeptidiques. Son site enzymatique est inhibé par le Di-isopropylfluorophosphate (D.F.P.) et la perte de son activité est proportionnelle à la perte de l'activité coagulante.

Grâce à la thrombine, le troisième stade de la coagulation aboutit à la formation de fibrine.

La fibrinoformation se déroule en trois temps :

PREMIERE ETAPE -

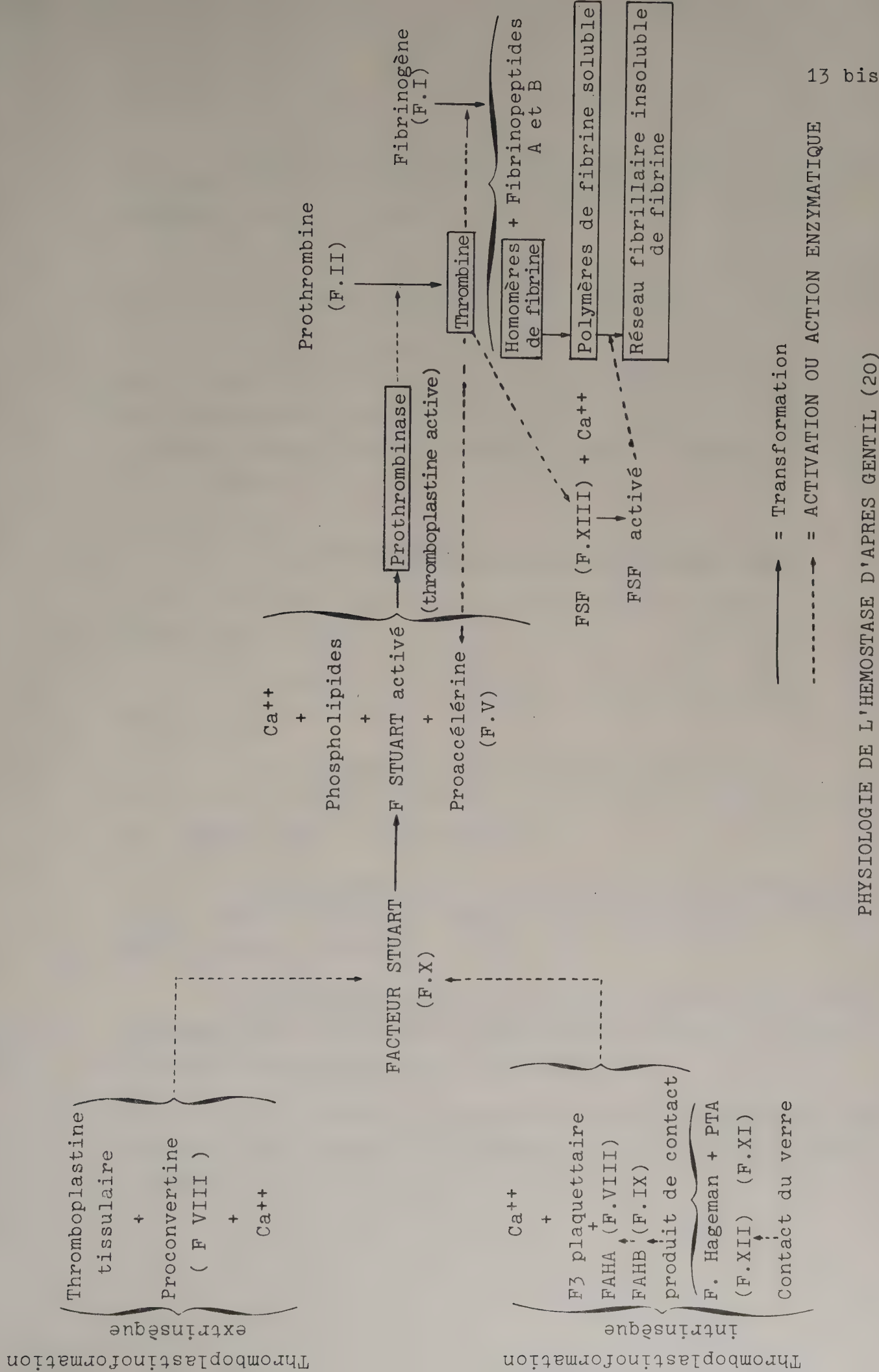
Action protéolytique de la thrombine qui libère à partir du fibrinogène les monomères de la fibrine et deux fibrinopeptides A et B.

DEUXIEME ETAPE -

Polymérisation des monomères de la fibrine conduisant à la formation de la fibrine S c'est-à-dire de fibrine soluble, par exemple, dans les solutions concentrées d'urée.

TROISIEME ETAPE -

Elle conduit à la formation de fibrine insoluble dans l'urée (Fibrine I) par action sur la fibrine soluble du facteur stabilisateur de la fibrine (F.S.F.) ou facteur XIII activé et en présence de calcium ionisé. Le facteur XIII est présent dans le plasma et sur les plaquettes sous forme inactive. C'est la thrombine qui l'active.



C'est une enzyme capable d'insolubiliser 11.000 fois son poids de fibrine. Elle agirait par transamination transformant les liaisons hydrogènes lâches en liaisons interpeptidiques.

Le F.S.F. est indispensable à la formation d'un caillot stable. Des déficits congénitaux ont montré de très graves syndromes hémorragiques.

Quand les polymères de la fibrine I sont formés, ils s'organisent en réseau. Grâce à la thrombosthénine des plaquettes, il se produit une contraction des agrégats plaquettaires qui constituent les noeuds du réseau fibrineux et cette contraction entraîne la rétraction du caillot dans son ensemble.

D - LES INHIBITEURS DE LA COAGULATION PROPREMENT DITE -

Seuls les inhibiteurs de la thrombine ont été plus ou moins étudiés jusqu'à présent.

Ces inhibiteurs de la coagulation proprement dite sont au nombre de 3.

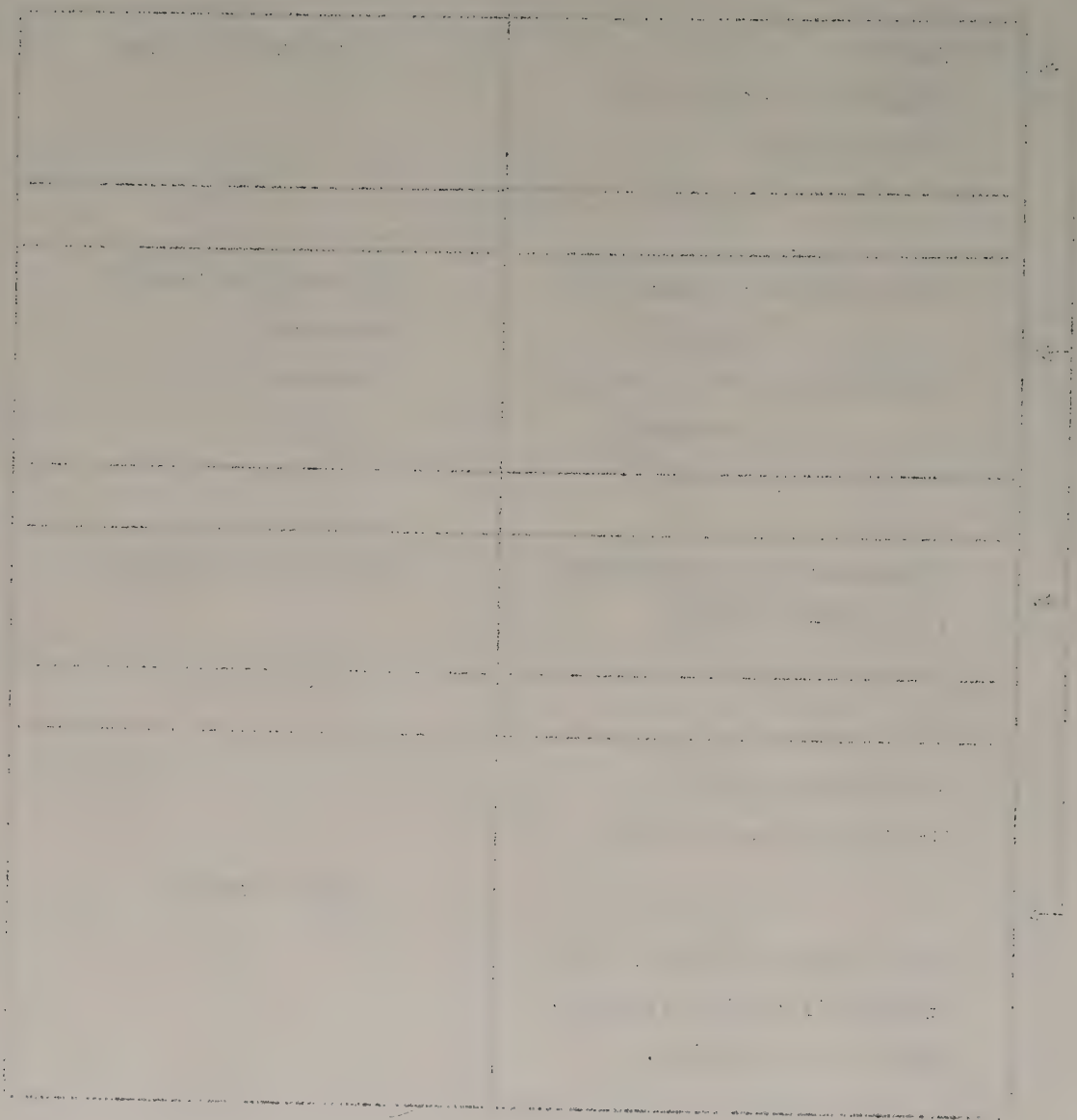
- L'ANTITHROMBINE I qui est représentée par la fibrine. En effet, celle-ci inactive la thrombine par absorption : 1 ml de plasma peut inactiver 1.000 unités de thrombine.

- L'ANTITHROMBINE II qui serait le co-facteur de l'héparine. L'action antithrombinique de l'héparine ne peut s'exercer qu'en présence de ce co-facteur plasmatique.

- L'ANTITHROMBINE III qui est capable d'induire progressivement la thrombine après que celle-ci ait transformé le fibrinogène en fibrine et se soit transitoirement fixée sur cette fibrine.

Avant de terminer ce chapitre des mécanismes fibrino-générateurs nous allons faire ressortir le rôle important joué par la thrombine dans le tableau suivant :

THROMBINE --> --> --> -->	RELEASE agréation irréversible des plaquettes	Hemostase primaire
	Activation du facteur VIII du facteur V Génération de l'activateur du facteur X	Thromboplastino- formation Endogène
	Générateur de la thrombine (par auto-catalyse)	Thrombinoformation
	Transformation du Fibrinogène en fibrine Activation du facteur XIII et polymérisation irréver- sible de la fibrine.	Fibrinoformation



III - LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse est l'ensemble des processus conduisant à la dissolution d'un caillot de fibrine. Cette destruction est due à une enzyme protéolytique: la plasmine.

La plasmine est formée à partir d'un précurseur présent dans le sang circulant sous forme inactive : le Plasminogène.

Le Plasminogène est une protéine migrant à l'électrophorèse et à l'immunophorèse avec les β_2 globulines. Elle serait synthétisée au niveau du foie et transportée dans le sang par les cellules éosinophiles de la moelle osseuse.

100 ml de sang renferment environ 15 à 20 mg de plasminogène. Le Plasminogène est activé par des activateurs émis spontanément par les parois vasculaires lorsqu'un dépôt de fibrine se constitue sur leur surface.

D'autres activateurs du plasminogène utilisés en thérapeutique peuvent concourir à la formation de plasmine :

- L'Urokinase contenue dans l'Urine
- La Streptokinase, activateur indirect du plasminogène - proactivateur.

Le facteur XII joue un rôle important dans le déclenchement du processus fibrinolytique selon RABY (54).

La plasmine a une affinité très marquée pour la fibrine. Elle est aussi capable d'hydrolyser d'autres molécules protidiques : fibrinogène, facteur V, facteur VIII, facteur XIII.

La protéolyse de la fibrine entraîne la libération de produits de dégradation : P.D.F. qui ont une action inhibitrice sur la thrombine : Antithrombine VI (NIEWIAROWSKI) sur la polymérisation de la fibrine et vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire.

La fibrinolyse peut être freinée par des inhibiteurs : les antiplasmines qui agissent :

- soit au niveau de l'activation du plasminogène,
- soit au niveau de la plasmine néo-formée.

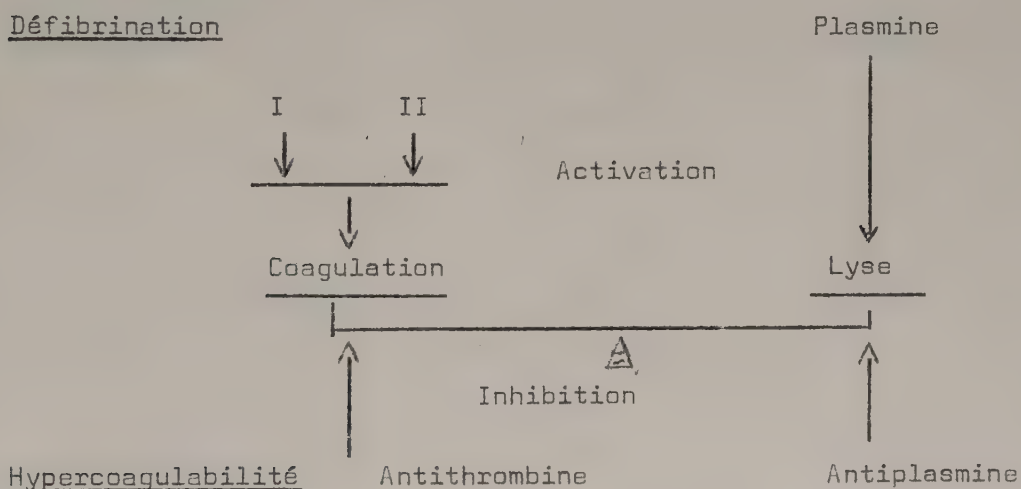
A l'état physiologique : la fluidité sanguine résulte donc de l'équilibre entre deux tendances opposées :

La coagulation et la fibrinolyse.

Chacune d'elles étant le résultat d'un équilibre entre des couples d'activateurs et d'inhibiteurs.

Hypocoagulation

Défibrination



Hypercoagulabilité

Fibrinoformation

Fonction coagulolytique selon RABY (54)

III

METHODES COURANTES D'EXPLORATION

DE L'HEMOSTASE

Les méthodes d'exploration de l'hémostase primaire de la coagulation et de la fibrinolyse sont multiples. Seuls seront abordés rapidement ici les tests usuels.

I - TEMPS DE SAIGNEMENT (T.S.)

Il explore l'hémostase primaire.

Sa recherche peut se faire selon deux techniques :

- La méthode de DUKE : incision de 1 cm de long et 1 mm de profondeur au lobule de l'oreille; à l'aide d'un vaccinostyl on recueille le sang sur un buvard toutes les trente secondes.

Valeurs normales : 2 à 4 minutes

Valeurs pathologiques : supérieures à 5 minutes.

- La méthode d'IVY : à l'aide d'un brassard à tension, une pression de 4 centimètres de mercure est maintenue à l'avant-bras. Une incision de 1 cm de long et 1 mm de profondeur est pratiquée ; on recueille le sang sur un buvard toutes les minutes.

Valeurs normales : 6 à 10 minutes

Valeurs pathologiques : supérieures à 10 minutes.

2 - NUMERATION PLAQUETTAIRE -

Chez le sujet normal le nombre des plaquettes est compris entre 200.000 et 400.000 par millimètre cube. Les valeurs normales permettent d'éliminer les allongements du temps de saignement dûs à une thrombopénie.

3 - ADHESIVITE PLAQUETTAIRE

Selon la méthode de SALZMAN : on fait passer un sang veineux sur une colonne de billes de verre standard. On compare le nombre de plaquettes avant et après passage sur les billes. Le pourcentage d'adhésivité est normalement de 20 à 50%.

4 - AGREGATION PLAQUETTAIRE

On utilise la méthode d'étude turbidimétrique.

C'est la mesure de la diminution de densité optique (D.O.) d'un plasma riche en plaquettes, en présence d'ADP extrinsèque ou de collagène, de thrombine ou d'Adrénaline.

Il existe une relation entre la chute de la densité optique et l'agrégation plaquettaire.

5 - TEMPS DE COAGULATION (T.C.)

C'est un test global qui explore la coagulation. On le mesure en ayant recours à deux tubes de verre.

Chez le sujet normal le temps de coagulation varie de 8 à 12 minutes.

C'est un test peu sensible mais qui peut rendre des services en urgence lorsqu'il est correctement réalisé.

6 - TEMPS DE CEPHALINE-KAOLIN (T.C.K)

C'est un test qui explore les facteurs plasmatiques de la thromboplastinoformation endogène à l'exception des facteurs plaquettaires.

Le sujet normal a un temps de céphaline-kaolin qui varie entre 40 secondes et 60 secondes. Un écart supérieur de 10 secondes avec le témoin est pathologique.

Il permet de déceler un déficit en facteur du système intrinsèque et de surveiller une héparinothérapie.

7 - TEMPS DE HOWELL (T.H.)

C'est la mesure du temps de recalcification plasmatique. Il est plus reproductible que le temps de coagulation. Normalement le temps de Howell est compris entre 2 minutes et 2 minutes 30 secondes.

Il permet de surveiller efficacement une héparinothérapie.

8 - TEMPS DE QUICK (T.Q.)

C'est un test qui explore les facteurs plasmatiques de la thromboplastinoformation exogène.

Il est compris entre 12 secondes et 15 secondes.

Il permet de déceler un déficit en facteurs du système extrinsèque et sert à la surveillance des traitements par les anti-vitamines K.

9 - TEMPS DE THROMBINE

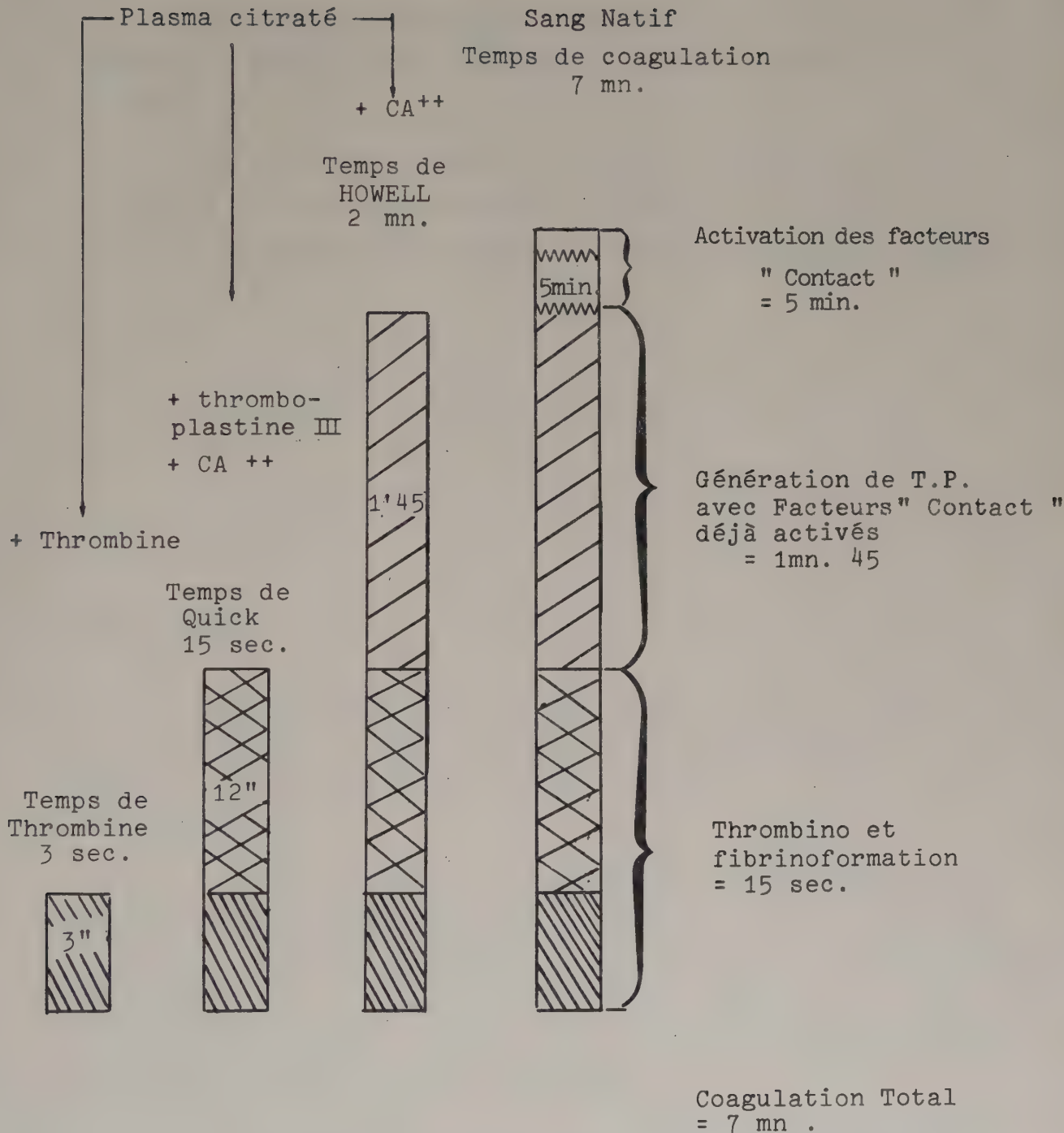
Il explore uniquement la fibrinoformation.

C'est le temps de coagulation du plasma citraté et oxalaté en présence de thrombine.

Il est sensible à la présence d'Héparine.

Schématiquement RABY (54) a représenté les tests suivants :

- Temps de coagulation
- Temps de Howell
- Temps de Quick
- Temps de Thrombine

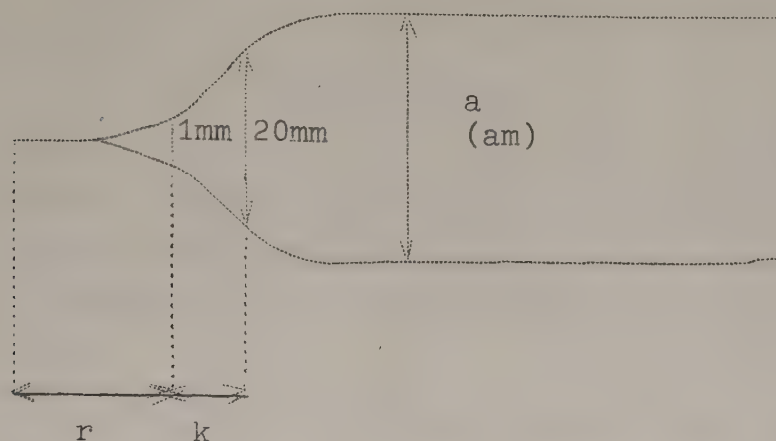


Cinétique de la Coagulation
 Limite d'exploration des principaux tests
 selon RABY (54)

10 - THROMBOELASTOGRAMME (T.E.G.)

La thromboélastographie est une mesure de coagulation globale permettant l'enregistrement graphique des différentes phases de la coagulation.

Le tracé normal obtenu a la forme d'un diapason où l'on peut reconnaître trois parties exprimées en millimètres et correspondant à des temps, le papier se déroulant à la vitesse de 2 millimètres par minute.



- La constante " R " : segment rectiligne initial, compris entre le temps 0 et l'endroit où les deux branches courbes ont un écartement de 1 millimètre, correspond au temps nécessaire à la formation de la prothrombinase.

- La constante " K " : zone d'écartement progressif des deux branches du diapason comprise entre la fin de R et un axe vertical passant par l'endroit où l'écartement des deux branches est de 20 millimètres. Elle correspond à la durée de l'élaboration et l'évolution du caillot en fonction de la thrombine formée. Ces deux constantes R et K correspondent à l'aspect chronométrique de la coagulation.

- La constante " a " ou " am " correspond à l'écartement maximum des deux branches de la courbe.

Elle mesure l'intensité maximale des propriétés dynamiques du caillot.

RABY (54) a défini l'indice du potentiel thrombodynamique (I.P.T.) du sang total par la relation :

$$\frac{E \text{ m } X}{K}$$

E m X est un multiple de la constante " a " et se calcule de la façon suivante :

$$E \text{ m } X = \frac{100 \times a}{100 - a}$$

11 - TEST DE VON KAULLA

Ce test met en évidence l'activité fibrinolytique globale. C'est le temps de lyse du caillot des euglobulines du plasma. La précipitation des euglobulines par dilution et acidification du plasma entraîne l'élimination des inhibiteurs de la lyse et donc extériorise la fibrinolyse.

Le test de Von Kaulla est normalement égal ou supérieur à 4 heures.

IV

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

POST-OPERATOIRES

Toute intervention chirurgicale déclenche une accélération du processus physiologique de la coagulation.

Les altérations survenant au foyer opératoire sont normales et correspondent à l'hémostase physiologique ; par contre, les thromboses éloignées survenant dans des veines non traumatisées par l'intervention, en période post-opératoire, sont pathologiques.

Depuis VIRCHOW, on pense que les facteurs thrombogènes sont de trois ordres :

- Vasculaires
- Hémodynamiques
- Sanguins.

I - FACTEURS VASCULAIRES -

Normalement l'endothélium vasculaire est hydrophobe. Ce caractère maintient indifférents les facteurs " contact " activés par une surface mouillable.

Toute altération de l'endothélium vasculaire, qu'elle soit d'origine traumatique, inflammatoire, toxique, infectieuse, allergique ou athéromateuse fait apparaître une zone hydrophile qui aura un double effet :

- adhésion des plaquettes suivie de leur agrégation
- activation des facteurs plasmatiques contact.

De plus, l'agression tissulaire locale libère de nombreuses substances à forte activité thromboplastique.

II - FACTEURS HEMODYNAMIQUES -

C'est la réduction du débit sanguin, la stase qui, favorisant la margination des plaquettes et laissant aux réactions enzymatiques le

temps de se développer, va constituer le principal facteur déclenchant des thromboses veineuses.

La stase entraîne une anoxie, une acidose localisée et provoque un retard dans l'évacuation des produits intermédiaires actifs de la coagulation.

Cette stase due à l'immobilisation post-opératoire peut être défavorablement majorée par des varices des membres inférieurs.

D'autres facteurs provoquent ou favorisent cette stase veineuse : une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, un collapsus, un spasme, une compression d'axes vasculaires par la position opératoire, ou bien un hématome, une vaso-dilatation périphérique, un anévrisme, une augmentation de la viscosité sanguine avec élévation de l'hématocrite.

III - FACTEURS SANGUINS

Les facteurs vasculaires et hémodynamiques peuvent provoquer l'apparition de thromboses. Leur constitution et leur extension mettent en jeu deux processus distincts dus à un état thrombophilique :

- . Hyperactivité d'un certain nombre de facteurs de l'hémostase.
- . Déficience des systèmes inhibiteurs de la coagulation et altération du potentiel lytique.

a) - Hyperactivité des facteurs de l'Hémostase

Cette hyperactivité met en jeu des facteurs :

- cellulaires
- plasmatiques.

1 - Les facteurs cellulaires

Ils sont essentiellement représentés par les phénomènes plaquettaires. Le nombre des plaquettes varie en fonction du temps post-opératoire. Dès l'intervention et durant les vingt quatre premières

heures, on observe une chute d'environ 10% d'œ aux plaquettes retenues dans le caillot hœmostatique normal du foyer opœratore.

Après ce premier jour, le nombre de plaquettes augmente progressivement pendant 10 jours. On a pu observer ainsi des augmentations de 100 à 130% de la thrombocytemie dans la période post-opœratore (PEROT) (50).

Puis leur nombre revient à la normale vers le 15ème, 18ème jour. Leur adhœsivité est augmentœe. WILLE, en 1964 (67), a montrœ grœce à des œtudes thromboœlastographiques une tendance accrue à l'adhœsivité et à la dœcomposition des thrombocytes dœs la fin de l'acte opœratore.

Leur agrœgabilitœ serait augmentœe par les lœsions endothœliales existantes et par l'A.D.P. et les catœcholamines libœrœes en grande quantitœ lors du stress prœ et post-opœratore.

Cependant SAMAMA (59) a rapportœ que, selon une œtude de NEGUS et Coll., il n'y aurait pas de parallœlisme entre la survenue de thrombose et l'œvolution de l'adhœsivité plaquettaire.

Enfin, les hœmaties interviennent dans la genœse des thromboses lors du phœnomœne de sludge ; elles libœrent de l'A.D.P. qui enclenche une agrœgation plaquettaire.

2 - Les facteurs plasmatiques

Constamment dans la période post-opœratore, une augmentation des taux plasmatiques de certaines globulines a œtœ retrouvœe.

Ainsi, VINAZZER (67), PEROT (49), LARCAN (37), ont constatœ qu'aprœs une intervention importante il se produit une chute des albumines, une augmentation des α globulines et du fibrinogœne.

Une œtude de PEROT (50) montre que dœs le lendemain d'une intervention chirurgicale, le taux sœrique du fibrinogœne s'œlève rapidement pour atteindre une valeur maximale d'environ 5,60 g au 5ème jour.

Sa diminution ensuite serait influencée par l'évolution clinique, soit simple, soit compliquée (infection éventuelle).

Dans la même période, le facteur antihémophilique A (VIII) s'élève comme l'ont signalé en 1963 AMUNDSEN, SPITTEL, THOMPSON et OWEREN (33).

De même le facteur V augmente selon EGEBERG.

Rappelons qu'au moment de l'intervention et dans les heures suivantes il y a une libération de substances massive à activité thromboplastique provenant du foyer opératoire. Les résidus de lyse érythrocytaires et leucocytaires ont une activité thromboplastique analogue.

b) - La déficience des systèmes inhibiteurs de l'hémostase et les altérations du potentiel lytique

1 - Dépression des inhibiteurs de l'hémostase

- WILLE (67) a mis en évidence une diminution de l'anti-thrombine III.

Lors de l'acte opératoire avec un retour à la normale 15 jours après, les constatations de Von Kaulla sont de même ordre.

Certains auteurs ont évoqué la baisse de l'héparine physiologique : celle-ci, aux concentrations sériques physiologiques, a un rôle de renforcement pour l'inhibiteur naturel du facteur Stuart, activité (X a), le facteur occupant une position clef dans la formation de la prothrombine est un des facteurs les plus thrombogènes. On peut donc en déduire que si son inhibition est levée il y aura formation de fibrine accrue.

Des doses faibles d'héparine compensant la diminution de l'héparine physiologique suffiraient à rendre son activité à l'inhibiteur du facteur X activé.

2 - Altération des mécanismes fibrinolytiques

Dans la période post-opératoire, on observe une élévation du taux des inhibiteurs de l'activation du plasminogène.

En effet, VAIREL (65) a démontré que toute intervention chirurgicale provoque une accélération du processus physiologique de la coagulation et, par contre coup, ceux de la fibrinolyse réactionnelle. Il se produit donc une consommation accélérée des facteurs de la coagulation et la lyse. Cette phase de consommation commence dès l'intervention et dure quelques heures ou quelques jours. Cette période correspond à une sensibilité accrue à l'héparine.

A cette phase de consommation succède une phase de rétablissement du taux des différents facteurs qui ont été consommés. Mais le renouvellement des facteurs ne suit pas leur accélération de consommation ; il en résulte un appauvrissement en réserve des profacteurs. L'hypercoagulabilité précoce est donc suivie d'une courte phase d'hypercoagulabilité.

Puis, à partir d'un certain abaissement du taux des facteurs de coagulation et de lyse, les réserves néoformées sont sollicitées. Il y a donc un afflux de ces facteurs mais certains sont mobilisables plus rapidement que d'autres et, de plus, leur taux s'accroît et même dépasse la normale par un phénomène de rebond.

Les facteurs fibrino-générateurs réapparaissent plus rapidement que ceux de la fibrinolyse ; de plus, les inhibiteurs de la fibrinolyse se forment les premiers et en excès. Ce déficit de la fibrinolyse est contemporain de la phase d'activité maximale des activateurs de la coagulation : il y a donc majoration du risque de thrombose. Le sujet est donc moins sensible à l'héparine.

Nous sommes donc, de nouveau, dans une période d'hypercoagulation qui se manifeste par :

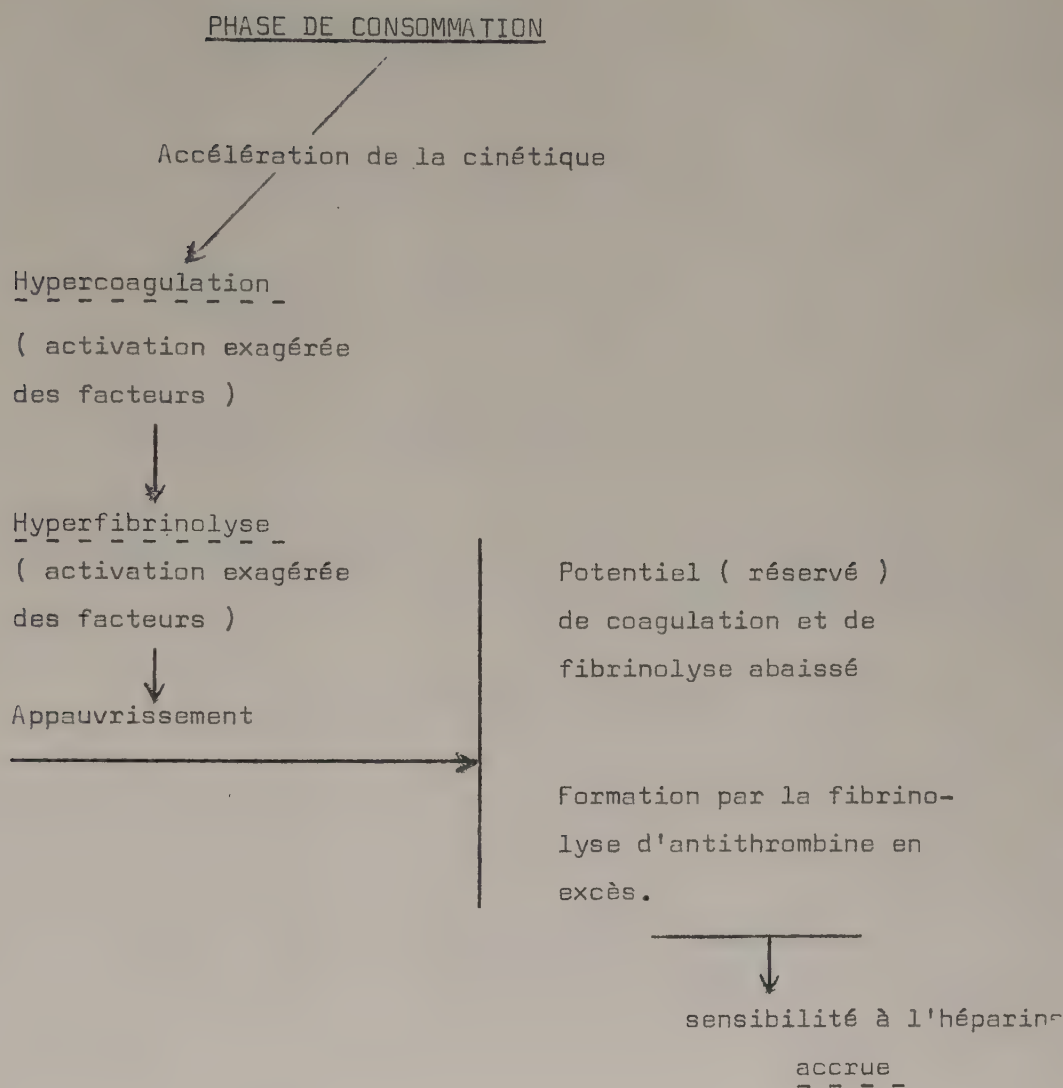
Une hypercoagulabilité chronométrique qui apparaît dès le

premier jour, atteint son maximum le 8ème et tend à disparaître vers le 12ème jour et est dûe à l'activité :

- des thromboplastiques tissulaires
- des facteurs de contact XI et XII
- du facteur 3 plaquettaire
- des facteurs VIII et V.

Une hypercoagulabilité structurale qui apparaît le 3ème jour et persiste pendant les 15 jours post-opératoires avec un maximum du 5ème au 10ème jour. Elle est mise sur le compte :

- d'une hyperplaquettose
- d'une augmentation de la fibrino
- de la diminution de l'hématocrite (RABY) (53).

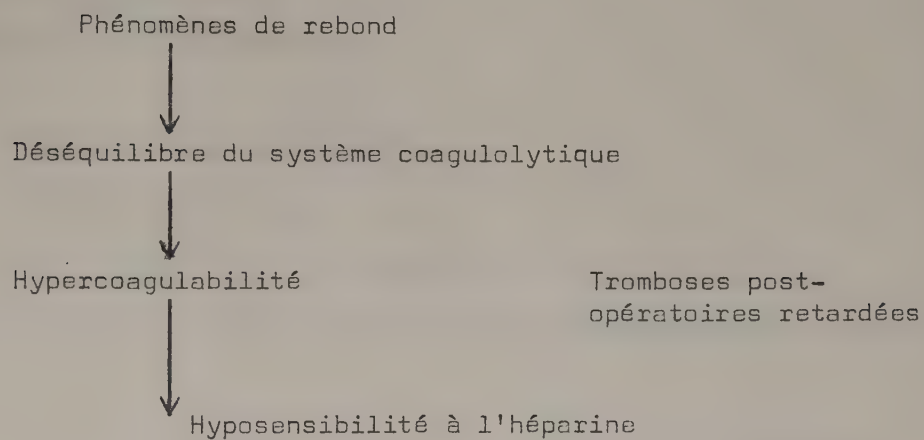


Période post-opératoire (d'après VAIREL) (65)

Ière phase

PHASE DE RESTITUTION

Anarchie dans le rétablissement du taux des facteurs



Période post-opératoire (2ème phase)

VAIREL (65)

IV - FACTEURS ASSOCIES

Tous ces facteurs de déséquilibre de la fonction coagulolytique, apparaissant lors d'une intervention chirurgicale, peuvent être majorés par des facteurs associés :

- facteurs anesthésiques
- facteurs de réanimation.

1) - Les Facteurs Anesthésiques :

a) - Les Drogues -

- VÍNAZZER (67) a constaté que le potentiel et le protoxyde d'Azote agissent dans le sens de l'hypercoagulabilité. Il a remarqué :

- Un raccourcissement du test de tolérance à l'héparine
- Un raccourcissement de r et de k dans le T.E.G. et du temps de thromboplastine partiel.
- Une élévation facteur VIII
- l'éther provoque une augmentation de presque tous les facteurs de la coagulation
- Les curares diminuent le débit par réduction musculaire.

b) - Les Méthodes -

La neuroleptanalgie par la vasodilatation périphérique qu'elle crée risque d'entraîner une stase. Cependant, récemment, PEROT faisait remarquer qu'elle n'aggravait pas la réaction hypercoagulante.

L'hypotension contrôlée agit également par le ralentissement du débit circulaire.

Enfin, quelles que soient les drogues ou les méthodes employées, la longueur de l'intervention et le manque d'oxygène augmentent les risques de thrombose veineuse post-opératoire.

2) - Les Facteurs de réanimation :

a) - Les perfusions -

La valeur de l'hématocrite (rapport volume globulaire - volume plasmatique) est importante. En effet, une diminution de l'hématocrite par augmentation du volume plasmatique aggrave l'hypercoagulabilité structurale ou même la crée, selon RABY (54).

b) - Les transfusions sanguines -

Faites presque exclusivement de sang conservé, il est possible de constater immédiatement selon VINAZZER : (33)

- un raccourcissement du test de tolérance d'héparine
- une diminution du facteur 3 plaquettaire
- une légère diminution des facteurs VIII et V
- une diminution de l'antithrombine III
- une chute importante du taux des plaquettes pendant les transfusions massives de sang, dont la conservation excède dix jours.

- Trois jours après ces transfusions, les facteurs V et VIII augmentent, les plaquettes ont tendance à l'agréation; par contre, l'antithrombine III reste diminué.

V

PRINCIPAUX MOYENS UTILISES DANS LA PREVENTION DES ACCIDENTS

THROMBO-EMBOLIQUES POST-OPERATOIRES ET

LEUR MECANISME D'ACTION

De nombreux moyens ont été utilisés pour lutter contre la survenue des accidents thrombo-emboliques post-opératoires.

1 - METHODES PHYSIQUES -

A - Méthode classique de kinésithérapie intensive

Elle a pour but de réduire la stase veineuse pendant la durée de l'immobilisation du patient :

- en pré-opératoire
 - pose de bas élastiques, élévation de 23 centimètres des pieds du lit ; contractions musculaires vigoureuses de 5 minutes toutes les heures, effort d'extension du pied sur une planche disposée au pied du lit.
- en per-opératoire
 - position élevée des membres inférieurs, pose de bandes adhésives.
- en post-opératoire
 - lever précoce du premier au troisième jour selon le type de prothèse, exercices musculaires dès le réveil.

Cette protection semble efficace, selon KAKKAR (19bis) pour le sujet âgé chez lequel la proportion de thromboses veineuses post-opératoires passe de 61% à 24%, mais cette proportion de 24% semble incompressible.

Généralement, chez le sujet de moins de 60 ans en chirurgie générale, la proportion passe de 35% à 25% pour cette seule thérapeutique.

B - Méthode par stimulation électrique des muscles du mollet

KAKKAR a montré, grâce à la méthode du fibrinogène marqué, que le siège de prédilection de la thrombose veineuse profonde se situe au niveau des veines du mollet et que, dans la moitié des cas, elle est présente dès la fin de l'intervention. Une contraction rythmée des mollets a donc été essayée en opératoire.

Cependant, il a été signalé quelques cas de brûlures.

C - Pédalage passif

Les pieds de l'opéra sont fixés à un appareil électrique qui imprime des mouvements de flexion - extension des pieds.

Selon COTTON et Coll. le débit veineux, diminué de moitié pendant l'intervention, peut revenir à la normale. (12)

D - Compression pneumatique intermittente (26)

Des jambières pneumatiques englobant pied et mollet sont placées sur les deux jambes. Une pompe électrique gonfle alternativement chaque jambière pendant 1 minute, donnant une compression de 40 à 45 mm hg et suivie d'une relaxation d'une minute.

Ce traitement peut être poursuivi sans interruption pendant 24 à 28 heures.

Ces méthodes physiques réduisent effectivement les risques de thrombose veineuse profonde mais laissent encore un pourcentage trop élevé. Elles luttent seulement contre la stase. D'autres techniques ont donc été employées.

2 - LES DEXTRANS -

Ce sont des polysaccharides qui se présentent sous deux formes : les Dextrans de haut poids moléculaire comme le Dextran anglais (150.000)

et le Dextran américain (95.000) et les Dextrans de bas poids moléculaire de (15.000 à 40.000).

Les Dextrans à haut poids moléculaire (D H P M) ont été longtemps utilisés comme succédanés du plasma, mais ils ont une action nocive sur le rein et chez l'insuffisant cardiaque. Sur l'hémostase ils provoquent :

- Une thrombopenie
- Un allongement du temps de saignement
- Une altération du fibrinogène.

Selon LARCAN et Coll. (RABY) (54) les propriétés sur l'hémostase des Dextrans croissent avec leur poids moléculaire.

Les Dextrans à bas poids moléculaire (D B P M), comme le Rhéomacrodex, sont encore des substituts du plasma augmentant la masse sanguine circulante et donc le débit sanguin.

Ils ont principalement un effet anti-sludge (RABY) (54) qui serait en rapport avec l'augmentation de la volémie.

Il n'a été constaté avec le Rhéomacrodex aucune altération du temps de saignement, du chiffre des plaquettes et des différents facteurs de coagulation (II, VII, V, et VIII) à la dose de 1,5 g/kg. (LARCAN) (36).

RABY (54) signale cependant une action dépressive du Rhéomacrodex sur la coagulabilité structurale : action sur la polymérisation de la fibrine par modification de la périodicité moléculaire.

III - LES ANTIAGREGANTS -

De nombreuses substances dont l'action est inhibitrice sur les fonctions plaquettaires ont été essayées depuis une dizaine d'années.

BOUSSER et SAMAMA (7) en ont donné une classification, selon leur lieu d'action au niveau plaquettaire in vitro et/ou in vivo.

A - Adhésion

- Antihistaminiques
- Dextrans
- Anesthésiques locaux à fortes doses
- Sulfinpyrazone
- Aspirine qui diminue l'adhésion au collagène, mais pas au verre
- l'association phenformine + éthyloestrénol.

B - Agrégation release

Les agents inhibiteurs de l'agrégation et du release peuvent être divisés en trois groupes :

- ceux qui inhibent l'agrégation primaire
- ceux qui inhibent spécifiquement le release
- ceux qui inhibent sélectivement certains agents agrégants.

a) - Les inhibiteurs de l'agrégation primaire sont :

- Les agents chélateurs du calcium
- Les inhibiteurs métaboliques : cyanure, iodacétate déoxyglucose et antimycine.
- Les agents thiols : N - éthylmaléimide, P.Chloromercuri-benzoate.
- Les activateurs de l'adényl cyclase P G E 1, isoprénaline, Adénosine.
- Les inhibiteurs de la phospho - di - estérase (Théophylline papavérine, dipyrimadole).

b) - Les inhibiteurs spécifiques du release sont :

- Les anti-dépresseurs tricycliques : imipamine, amitriptyline
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : aspirine, indométacine sulfinpyrazone, phénylbutazone

- Les substances qui modifient le système contractile :
Colchicine vinacalencoblastine, cytocholosines.

c) - Les inhibiteurs spécifiques de certains agents
agrégants sont :

- Pour la thrombine : l'héparine, l'himudine
- Pour l'adrénaline : les α bloquants : phentolamine
- Pour la sérotonine : LSD, Methysergide
- Pour l'ADP : les analogues structuraux de
l'ADP : Adénosine surtout AMP, ATP, 2 chloro-dérivés ;
les enzymes qui détruisent l'ADP : adénylate, kinase,
ADPase, plasmatique.

Parmi cette classification des anti-agrégants, seules
certaines substances ont été largement utilisées en thérapeutique :

- le dipyridamole (Persantine*)
- l'aspirine
- le sulfinpyrazone uniquement au Canada
- la phénylbutazone.

IV - LES ANTICOAGULANTS -

Ils font partie des deux catégories :

- les antivitamines K
- les héparines.

A - Les antivitamines K

On distingue deux familles :

- les dérivés asymétriques de la 4 - hydroxycoumarine à un
seul noyau (WARFARINE*, SINTRON*) ou à deux noyaux coumarine (TROMEXANE*)

- les dérivés de l'indane-dione (Pindione *)

Leurs structures présentent une certaine analogie avec celle de la vitamine K. Ils se comporteront donc en inhibiteurs compétitifs de cette vitamine K, s'opposant ainsi à la synthèse hépatique normale de 4 facteurs : la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart (X) et le facteur anti-hémophilique B (IX).

Les facteurs IX, X et VII étant au même taux dans le plasma et le sérum, ils ne sont pas consommés par la coagulation et se comportent comme des enzymes dont l'activité sera influencée seulement par des variations quantitatives importantes.

La prothrombine, consommée par la coagulation est un substrat qui est en excès dans le sang normal ; il supporte donc facilement d'être déprimé.

La dépression de ces quatre facteurs influence la coagulation chronométrique mais ne mettra pas à l'abri d'une thrombose veineuse par hypercoagulabilité structurale.

B - Les héparines

Ce sont des sels de sodium et de calcium d'un mucopoly - saccharide soufré de faible poids moléculaire, riche en groupes réducteurs, qui a une grande affinité de liaison avec les protéines. L'héparine ne devient anti-coagulante qu'en présence d'une protéine plasmatique appelée " cofacteur ".

- L'héparine a une action antithrombine importante.
- Elle déprime l'activation de certains facteurs plasmatiques de la thromboplastinoformation : facteur X, facteur IX, facteurs de contact : XI et XII
- Fixée aux protéines de l'atmosphère périplaquettaire, l'héparine s'oppose au release, à l'agrégation réversible et à la métamorphose visqueuse des plaquettes. Elle inhibe donc la libération du facteur 3 plaquettaire.

Enfin, elle joue un rôle indirect sur la fibrinolyse favorisant la concentration des activateurs du plasminogène au niveau de la fibrine (VAIREL).

Nous voyons donc que l'héparine a une action anticoagulante globale. Elle agit sur l'hypercoagulabilité chronométrique et structurale.

L'héparine à faible dose agit en renforçant considérablement l'activité de l'inhibiteur du facteur X activé (BIGG, YIN, et WESSLER) (6I). Les auteurs qui ont montré l'existence de ce puissant inhibiteur naturel ont établi par les calculs que :

- 1 μ g d'inhibiteur neutralise 32 unités de facteur X activé et prévient ainsi la formation de 16.000 NIH U. de thrombine. Il faut donc des doses beaucoup plus faibles d'héparine pour neutraliser le facteur X activé, que pour s'opposer à la réaction thrombine fibrogène alors que l'effet final est identique.

La confirmation est apportée en clinique par les résultats encourageants constatés par de nombreux auteurs qui ont employé l'héparinisation à faible dose.

VI

EXPERIENCE PERSONNELLE

A - MATERIEL & METHODE

Les problèmes contradictoires posés par l'institution d'une thérapeutique prophylactique des thromboembolies veineuses et post-opératoires dans les prothèses totales de hanches nous ont imposé le choix d'une thérapeutique à la fois :

- efficace, car le risque thromboembolique est important,
- sûre et compatible avec le risque hémorragique au niveau du foyer opératoire se traduisant par un hématome volumineux et avec le risque d'infection : ces deux facteurs aggravant le pronostic fonctionnel.

L'injection par voie sous-cutanée à faibles doses d'héparinate de calcium (calciparine) nous est apparue la mieux adaptée à ces problèmes.

Compte tenu de la fréquence déjà signalée des complications thromboemboliques, il nous a semblé inutile - voire dangereux - de faire appel à un groupe témoin.

Deux sortes de prothèses totales sont employées dans le service; chacune d'elles possède des temps opératoires qui posent des problèmes particuliers d'anesthésie.

1 - Prothèses totales -

- Prothèses totales cimentées
 - type Robert JUDET
 - type LAGRANGE-LETOURNEL
- Prothèses totales sans ciment.

2 - Problèmes anesthésiques -

a) Prothèses cimentées

Lors de la mise en place et de la prise du ciment fémoral, il a été décrit des chutes tensionnelles dont la cause est encore discutée :

- Résorption du polymère et passage dans la circulation
- choc histaminique
- choc douloureux.

Dans le service, une étude sur 700 prothèses totales a été faite ; il en ressort que deux conditions sont indispensables avant la prise du ciment :

- les degrés d'anesthésie et d'analgésie doivent être suffisants
- la compensation sanguine parfaite.

b) - Prothèses sans ciment

Le creusement du cotyle est assez hémorragique, le malade est alors compensé strictement. Les pertes sont connues par pesée des compresses et des champs. Le placement du cotyle est souvent choquant, la loge osseuse étant de diamètre légèrement inférieur à la prothèse ; il sera placé à force, au marteau, provoquant un ébranlement important du malade. Il conviendra donc d'avoir une très bonne algésie à ce temps opératoire. La pose de la prothèse fémorale est moins choquante.

I - CHOIX DES MALADES TRAITES -

Sur les années 1972, 1973, 1974, nous avons appliqué une thérapeutique antithrombogène selon les exigences définies au plus grand nombre de malades possibles, principalement aux malades présentant un risque majeur selon :

- 1 - L'âge : malades âgés de 60 ans et plus,
- 2 - Les antécédents cardiovasculaires :
 - phlébites
 - varices
 - embolies pulmonaires
 - insuffisance coronarienne

- cardiopathies avec insuffisance cardiaque ou non
- hypertension artérielle

3 - Les antécédents pulmonaires

- insuffisance respiratoire

4 - Le poids

- obésité.

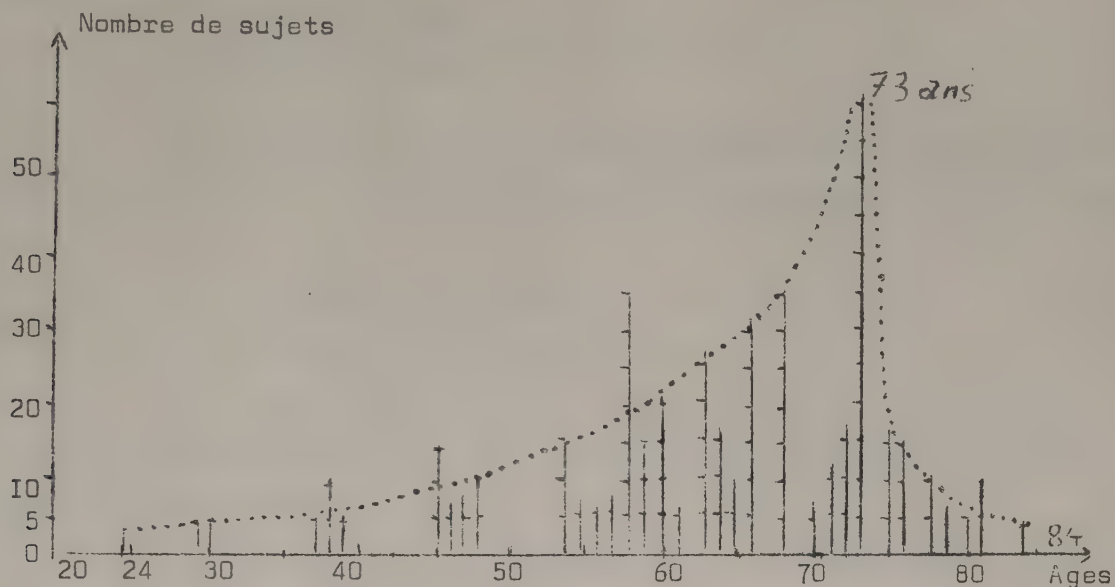
Nous avons donc traité 494 malades opérés d'une prothèse totale de hanche répartis selon le tableau suivant :

CARACTERISTIQUES DES 494 OPERES DE PROTHESES TOTALES
DE HANCHES

Age moyen	63 , 17 ans
Sexe	
Femmes	340 soit 68,80%
Hommes	154 soit 31,20%
Antécédents de phlébites	49 soit 10%
Varices	69 soit 13,97%
Hypertension artérielle	42 soit 8,48%
Antécédents d'embolie pulmonaire	5 soit 1,07%
Insuffisance coronarienne	25 soit 5%
Insuffisance respiratoire	16 soit 3,22%
Obésité	101 soit 20,42%

Dans ce tableau, nous voyons que l'âge moyen de sujets opérés est de 63,17 ans. Les extrêmes étant 24 ans et 84 ans.

Nous avons étudié l'âge des malades et avons constaté que le maximum des interventions se faisaient entre 60 et 73 ans avec un pic à 73 ans.



Histogramme des âges des malades étudiés

Nous avons également fait une étude du pourcentage de cas présentant des risques aggravés par leurs antécédents.

Nous avons constaté que 60% des opérés présentaient au moins un gros risque qui s'ajoutait au risque du type d'intervention : prothèse totale de hanche, elle-même classée comme gros risque (MERLE D'AUBIGNE) (43).

En dehors de ces facteurs aggravants, nous avons retrouvé :

- 11 gouttes
- 11 diabètes
- 11 éthylistes manifestes

- 25 antécédents d'ulcères gastro-duodénaux
- 11 hernies hiatales
- 5 antécédents d'accidents vasculaires cérébraux.

Nous avons également relevé des pertes sanguines :

- per-opératoires
- post-opératoires.

Nous remarquons que le nombre de phlébites dans les antécédents est élevé, il s'explique par le pourcentage important de femmes.

2 - CRITÈRES DE DIAGNOSTIC -

Les critères de diagnostic ont été uniquement cliniques pour les phlébites, et avec des examens complémentaires pour les embolies pulmonaires.

- Pour les phlébites :

Nous avons particulièrement recherché les symptômes cliniques suivants :

- Douleur à la pression du mollet, en particulier au 1/3 inférieur de la jambe (ne pas confondre avec la douleur irradiante du genou due à l'immobilisation de l'articulation arthrosique).
- Douleur à la dorsiflexion du pied (signe de HOMANS)
- Diminution du ballottement du mollet
- Empatement ou oedème du mollet
- Augmentation de la chaleur locale
- Accélération du pouls
- Légère élévation thermique correspondant à l'un quelconque de ces signes.

- Pour l'embolie pulmonaire

Aux signes cliniques classiques s'ajoutent les signes des examens para-cliniques :

- douleur brutale thoracique
- toux, dyspnée
- angoisse
- foyer pulmonaire ou épanchement pleural
- fièvre, tachycardie
- à l'électrocardiogramme : une déviation de l'axe vers la droite et un aspect S1, Q3
- à la radiographie pulmonaire : une opacité à topographie segmentaire
- un épanchement pleural
- éventuellement, la scintigraphie pulmonaire.

Nous n'avons fait appel ni au fibrinogène marqué ni à la phlébographie.

3 - SCHEMA THERAPEUTIQUE -

1) Critères de choix de la thérapeutique

Nous avons utilisé l'héparine sous forme d'héparinate de calcium pour les raisons suivantes :

a - Son efficacité

Son emploi depuis plus de dix ans a montré son efficacité dans divers types de chirurgie. Son efficacité est liée à plusieurs particularités :

- elle peut être instituée très tôt, avant même que les désordres de l'équilibre coagulolytique n'apparaissent.
- son action est rapide et le léger effet retard dû à

son administration sous-cutanée lui donne une remarquable stabilité d'action.

- aux faibles doses utilisées, elle rétablit l'activité de l'inhibiteur du facteur X activé.

b - Sa sécurité d'emploi

Aux doses suffisantes employées il n'y a jamais de franche hypocoagulabilité.

- l'action de l'héparine n'est ni potentialisée, ni inhibée par d'éventuelles thérapeutiques associées.

- son action est réversible en 8 heures ; en cas de nécessité, le sulfate de protamine peut réduire l'activité de l'héparine circulante.

c - Sa simplicité d'emploi

- Elle ne nécessite pas de maintenir des voies d'abord et permet le lever précoce.

- Les faibles doses permettent, après stabilisation des examens biologiques, des surveillances moins fréquentes.

- Les injections sont indolores.

2) Le produit et le matériel

Il est utilisé sous forme d'héparinate de calcium concentré titrant 25.000 U.I. ml, il est conditionné en ampoules de 1 ml ; 0,8 ml et 0,5 ml.

La seringue utilisée doit être parfaitement adaptée aux faibles volumes utilisés, elle doit posséder des graduations bien lisibles appréciant le 1/20 de millimètre.

Les seringues à intradermo-réaction de tuberculine ou à insuline conviennent parfaitement ; cependant, elles sont souvent fournies avec l'ampoule d'héparinate de calcium.

Les aiguilles doivent être de très petit calibre 4/10 mm de diamètre et 15 mm de longueur. Le matériel est jeté en totalité, une fois l'injection pratiquée.

3) Lieu et mode d'administration

Les injections ne sont pas vraiment sous-cutanées, mais faites plutôt à l'intérieur du tissu cellulo-adipeux des régions postérieures latérales et antérieures des flancs au-dessus de la ligne des crêtes iliaques et en respectant une zone de 3 à 4 centimètres pré-ombilicale.

Chez les obèses, l'injection peut également être pratiquée dans la fosse sous-scapulaire.

Lors des injections, l'aiguille doit être parfaitement sèche et ne pas être recouverte de gouttes d'héparine, faute de quoi on verrait l'apparition de petits hématomes sous-cutanés au point d'injection. Il faudra donc purger la seringue avant que l'aiguille ne soit montée, l'aiguille ne devant pas être purgée.

Après avoir formé entre le pouce et l'index, sans comprimer, un gros pli cutané, la pointe de l'aiguille est posée sur la surface de la peau et enfoncée de toute sa longueur perpendiculairement à l'arête du pli. Il ne faudra surtout pas " frapper " ou " lancer " l'aiguille selon une technique courante pour les intra-musculaires.

Le liquide doit être poussé lentement sans à coups afin d'éviter les lésions vasculaires et la formation d'hématomes.

Le pli doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Si, à l'introduction de l'aiguille, le malade a ressenti une douleur vive, l'injection ne devra pas être faite car la douleur traduirait l'atteinte d'un vaisseau. Il faudra retirer l'aiguille et pratiquer l'in-

jection du côté opposé.

4) Le début

Quelques malades de l'année 1972 ont reçu une première injection au 2ème ou 3ème jour post-opératoire. Depuis la fin de 1972, l'année 1973 et le début de 1974, la première injection a été standardisée à la 24ème heure post-opératoire.

5) La posologie

Elle est habituellement de 0,2 ml soit 5.000 U.I. toutes les 8 heures. Cependant, nous avons été amenés à faire des modifications de doses dans certains cas.

- Il faut la diminuer à 0,1 ml soit 2.500 U.I. toutes les 8 heures lorsque le sujet est :

- âgé
- hypertendu
- ayant eu des accidents vasculaires cérébraux.

- Par contre, il faut l'augmenter à 0,3 ml soit 7.500 U.I. toutes les 8 heures en cas de sujet présentant un poids supérieur ou égal à 90 kg ou un risque majeur de thrombo-embolie.

Les doses sont modulées ensuite en fonction des temps de Howell et des complications éventuelles. Elles sont passées de 0,1 ml à 0,2 ml ; de 0,2 ml à 0,3 ml si le malade est iso ou hypercoagulable (environ 20% au 5ème ou 6ème jour) ou inversement à une dose inférieure si le temps de Howell montre une hypocoagulabilité franche trop importante. Les injections sont effectuées toutes les 12 heures si le sujet est très sensible à l'héparinate de calcium.

Nous avons constaté que les 494 opérés se répartissent en trois groupes selon la dose administrée par 24 heures :

- 2.500 U.I.	trois fois par 24 heures	33,32%
- 5.000 U.I.	trois fois par 24 heures	39,77%
- 7.500 U.I.	trois fois par 24 heures	9,67%

Quelques cas étaient mis, soit directement, soit secondairement, en fonction du temps de Howell à deux doses par 24 heures.

- 5.000 U.I.	deux fois par 24 heures
- 7.500 U.I.	deux fois par 24 heures

Un cas a reçu secondairement pendant cinq jours :

- 10.000 U.I.	trois fois par 24 heures.
---------------	---------------------------

Les horaires d'injection sont établis de façon à ce que l'injection n'ait pas lieu au moment du changement de personnel, et de façon à ce que les temps de Howell puissent être faits dans les horaires du service normal du laboratoire.

6) La durée

Elle est généralement d'une dizaine de jours, c'est-à-dire jusqu'au moment où l'opéré quitte le service. Un relais est alors pris par les antivitamines K. L'instauration de cette nouvelle thérapeutique se fait avec chevauchement de 36 heures au minimum avec l'héparine.

La première dose d'antivitamine K est administrée le matin du 9ème jour et la dernière dose d'héparine sous-cutanée est injectée le soir du 10ème jour.

Le relais s'effectue sous contrôle de l'efficacité héparinique par le temps d'Howell et de l'efficacité de l'antivitamine K par le taux de Prothrombine. La durée de traitement par l'héparinate de calcium est

augmentée si le relais par un antivitamine K est contre indiqué. Par exemple, chez le sujet âgé, le sujet ayant présenté des accidents vasculaires cérébraux ou chez celui qui a été traité récemment pour un ulcère gastro-duodénal. Dans ces cas, les injections d'héparine sous-cutanées sont poursuivies jusqu'à la sortie de l'opéré.

De toutes ces données précédentes, nous avons établi deux schémas classiques d'héparinisation préventive post-opératoire habituellement appliqués dans le service :

- a) ; - avec relais aux antivitamines K
- b) - sans relais aux antivitamines K.

a) - Schéma avec relais aux antivitamines K

Début : 1er ou 2ème jour.

Depuis 1973 à la 24ème heure post-opératoire

- doses :	2.500 U.I.	trois fois par 24 heures
	5.000 U.I.	trois fois par 24 heures
	7.500 U.I.	trois fois par 24 heures.

Durée : entre 9 et 12 jours

Relais : antivitamine K oral

chevauchement de 36 heures au moins avec
l'héparinate de calcium.

Le malade quitte le service du 15ème au 20ème jour.

b) - Schéma sans relais aux antivitamines K

Début : 1er, 2ème jour

24ème heure post-opératoire habituellement.

Dose : 2.500 U.I. trois fois par 24 heures

quelques cas à 5.000 U.I. trois fois par 24
heures.

Caractéristiques des sujets :

- très âgés

- hypertension artérielle supérieure à 20/11
- accidents vasculaires cérébraux.

Durée : de 15 à 21 jours.

extrêmes : 11 jours - 27 jours.

4 - FACTEURS D'EXCLUSION -

Il n'existe pratiquement pas de contre-indications à l'héparinothérapie sous-cutanée à faibles doses. Il y aura simplement une modulation à 0,1 ml X 3 ou 0,1 ml X 2 par 24 heures en cas de sujets :

- très âgés
- ulcéreux récents
- hypertendus avec poussée hypertensive au-delà de 24, puis avec chutes à 12 ou 13 mmHg

Il devra être stabilisé avant l'intervention.

B - RESULTS

Nos résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Nombre d'opérés	494	%
Phlébites	3 vraies sous-héparine 4 après le relai	0,6% 0,8%
Embolies pulmonaires	2 -(toutes les deux mortelles)	0,4%
Complications hémorragi- ques au niveau du foyer opératoire	18	3,6%
Complications hémorra- giques autres	0	0 %
Sepsis	4	0,8%
Tolérance aux points d'injection	excellente	
Pertes sanguines post- opératoires	780 ml	
Transfusions sanguines post-opératoires	645 ml	

Sur 494 malades ayant subi une arthroplastie de hanche et traités préventivement par de faibles doses d'héparinate de calcium et soumis à une kinésithérapie intensive en post-opératoire entre Janvier 1972 et Juin 1974, nous avons constaté que :

82,8% des opérés traités n'avaient présenté aucune complication malgré le pourcentage élevé de haut risque. Parmi ces 405 malades aux suites opératoires simples : 257 opérés ont reçu le schéma thérapeutique classique avec relais aux anticoagulants oraux - 79 opérés ont bénéficié de ce même schéma mais sans relais par des anticoagulants oraux.

Dans ce groupe, on remarque que les sujets sont très âgés : 61% ont plus de 75 ans et ont reçu des doses de 2.500 U.I. x 3 par 24 heures d'héparinate de calcium. Ils n'ont présenté aucune complication.

Observation 1 -

Madame B.J. 84 ans

45 kg

Antécédents : tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

T.A. 13-7

Prothèse totale de hanche gauche, type R.Judet pour coxarthrose.

Le lendemain, la malade est levée. Elle ne reçoit aucun traitement anticoagulant.

18 jours plus tard :

Prothèse totale de hanche droite, type R.Judet

Héparinate de calcium : 2.500 U.I. 3 fois par, 24 heures pendant 11 jours.

Temps de Howell jour 2 Malade 3 mn Témoin 2 mn 15

Temps de Howell jour 6 Malade 2 mn30 Témoin 2 mn 15

Temps de Howell jour 10 Malade 2 mn30 Témoin 2 mn 15

Pas de relais aux anticoagulants oraux.

La malade sort au 14ème jour.

Nous avons constaté chez cette malade âgée, prédisposée aux

accidents thrombo-emboliques par sa tachyarythmie, que des doses faibles permettant une isocoagulabilité sont efficaces.

1. THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

3 phlébites vraies sont survenues chez des malades traités par l'héparinate de calcium ; elles sont apparues aux 5ème, 6ème et 16ème jours.

4 phlébites ont commencé après le relais aux anticoagulants oraux.

1 phlébite a présenté ses premiers signes dès le lendemain de l'intervention, c'est-à-dire le premier jour post-opératoire avant l'institution du traitement antithrombotique.

6 phlébites à distance ont été retrouvées après le départ des malades, signalées lors de la première visite post-opératoire.

Observation N° 2

Mademoiselle B.M.A. 24 ans

60 kg

Pas d'antécédents particuliers.

Prothèse totale de hanche gauche pour luxation congénitale de la hanche.

Prothèse sans ciment.

Dose 5.000 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell au 2ème jour	3 mn 15	Témoin 2 mn 15
------------------------------	---------	----------------

Temps de Howell au 5ème jour	2 mn 15	Témoin 2 mn 15
------------------------------	---------	----------------

L'héparinothérapie a été portée à 7.500 U.I. x 3 par 24 heures.

Temps de Howell	3 mn 15	Témoin 2 mn 15
-----------------	---------	----------------

Les doses sont continuées jusqu'au 11ème jour avec des temps de Howell variant entre 3 mn 15 et 3 mn 30 pour 2 mn 15 au témoin.

L'anticoagulant oral est commencé le matin du 10^{ème} jour post-opératoire à la dose de 1 comprimé par jour.

Taux de prothrombine au 12^{ème} jour : 68%.

Le matin du 13^{ème} jour post-opératoire :

- une douleur au mollet gauche
- un signe de Homans
- une température à 38° 2
- oedème de la cheville

Un traitement par héparine intraveineuse discontinu à raison de 40 mg toutes les 4 heures est entrepris pendant 4 jours, puis relais aux anticoagulants oraux.

La malade sort 15 jours après sous anticoagulants oraux.

Temps de prothrombine à sa sortie : 32%

Cette malade jeune, sans antécédents, a présenté une phlébite du côté opéré à la période du relais héparinate de calcium / anticoagulants oraux.

Observation N° 3

- - - - -

Madame H.R. 79 ans

Obèse : 77 kg pour 1,60 m

Hypertension artérielle 20 - 12 mmHg

Prothèse totale sans ciment pour coxarthrose

Héparinate de calcium

Début : 24 heures après l'intervention

Dose : 2.500 U.I. x 3 par 24 heures

Temps de Howell 3 mn pour 2 mn 15 Témoin

Le 6^{ème} jour, temps de Howell 3 mn 30.

Le 11^{ème} jour : changement de service - Arrêt de l'héparinate de calcium.

Le 14ème jour - infection urinaire avec température à 40°.

Traitement Bactrim*

Le 15ème jour : reprise de l'héparinothérapie sous-cutanée
2.500 U.I. x 3 par 24 heures.

Temps de Howell 2 mn I5 Témoin 2 mn I5

Le 23ème jour : arrêt de l'héparinate de calcium sans relais.

Le 26ème jour : douleur au mollet
oedème de la cheville
température à 39°.

Traitement : héparine intra-veineuse discontinuée.

40 mg toutes les 4 heures pendant 5 jours.

Le 30ème jour : antivitamines K à la dose de 1 comprimé par
jour.

Le 50ème jour, la malade sort avec 1/4 comprimé d'anticoagulant
oral.

Taux de prothrombine : 27%.

Dans ce cas, nous étions en présence d'un sujet à haut risque
qui a présenté une phlébite au relais des anticoagulants.

Observation N° 4

- - - - -

Madame D.M. 73 ans

45 kg

Antécédents : ulcères variqueux, varices

6 phlébites et paraphlébites gauches

T.A. 18-10 1/2

Prothèse totale de hanche droite type R.Judet pour coxarthrose

Le matin du 1er jour post-opératoire

- Douleur à la palpation du mollet droit

- Oedème de la cheville

- Signe de Homans
- Température : 38°4
- Pouls 110
- Tension artérielle : 20-11

L'héparinate de calcium est immédiatement commencé à la dose de 7.500 U.I. 2 fois par 24 heures.

Temps de Howell : Malade 4 mn 30 Témoin 2mn 15

Le 3ème jour : les signes locaux disparaissent

La dose est maintenue 7 jours.

Le 8ème jour, la dose d'héparinate de calcium est diminuée à 5.000 U.I. 2 fois par 24 heures.

Temps de Howell : 3 mn 15 pour 2 mn 15 Témoin

Le 14ème jour : arrêt du traitement

Cette malade a donc présenté une phlébite de jambe du côté opéré immédiatement après l'intervention avant le traitement préventif.

Observation N° 5

- - - - -

Monsieur C.A. 58 ans

70 kg

Antécédents : 1945 ulcère gastrique

1959 stripping à la jambe gauche

1959 phlébite

T.A. 15/8 ECG normal

Prothèse totale de la hanche droite sans ciment pour coxarthrose.

L'héparinate de calcium est commencé à la 24ème heure.post-opératoire -Dose : 2.500 U.I. x 3 par 24 heures.

Temps de Howell : 2 mn I5 pour 2 mn I5 au Témoin.

8ème jour : nouvelle augmentation 7.500 U.I. x 3 par 24 heures.

Temps de Howell : 3 mn pour 2 mn I5 au Témoin.

14ème jour : 5.000 U.I. x 3 par 24 heures.

15ème jour : 2.500 U.I. x 3 par 24 heures.

Le 16ème jour : douleur au mollet, signe de Homans, fébricule à 38°, pouls à 105.

L'héparinate de calcium est augmenté à 5.000 U.I. x 3 par 24 heures.

Temps de Howell : 3 mn pour un Témoin de 2 mn I5.

La douleur disparaît au 18ème jour. Il reste sous héparine jusqu'à sa sortie au 29ème jour.

Nous avons pris quelques exemples frappants pour illustrer les divers cas d'apparition de phlébite. Avant traitement, pendant traitement, au relais de deux traitements. Nous n'avons pu donner d'exemple de phlébites à distance, celles-ci s'étant passées en dehors du milieu hospitalier.

2. LES EMBOLIES PULMONAIRES

2 embolies pulmonaires, toutes deux mortelles :

- une au 8ème jour post-opératoire,
- une au 9ème jour post-opératoire.

Observation N° 6

- - - - -

Madame M.G. 60 ans

60 kg

Antécédents : aucun antécédent particulier.

T.A. 13 / 8

Electrocardiogramme normal.

Prothèse totale de hanche droite type sans ciment pour coxarthrose.

Héparinate de calcium commencé le 1er jour post-opératoire, à la dose de 5.000 U.I. par 24 heures.

Temps de Howell aux 2ème et 5ème jours post-opératoires :

Malade 2 mn 30 Témoin 2 mn 30.

Aucun problème jusqu'au 7ème jour post-opératoire.

Le 9ème jour post-opératoire : douleur thoracique brutale, état de choc, décès immédiat.

A l'autopsie : embolie pulmonaire massive au niveau des deux troncs de l'artère pulmonaire.

Observation N° 7

- - - - -

Madame K.G. 51 ans

67 kg

Antécédents : varices des membres inférieurs sclérosées
antécédents familiaux de diabète.

T.A. 14 / 8

Electrocardiogramme normal.

Prothèses totales de hanche sans ciment bilatérales en un temps.

Pertes sanguines per-opératoires : 4,550 l

Sang transfusé en per-opératoire : 5 l

L'héparinate de calcium est commencé dès le 1er jour post-opératoire à la dose de 5.000 U.I. x 3 par 24 heures, jusqu'au 5ème jour post-opératoire.

6ème jour post-opératoire : la dose est augmentée ; le temps de Howell était de 2 mn 15 pour 2 mn au Témoin.

Elle est mise à 7.500 U.I. x 3 par 24 heures.

7ème jour : temps de Howell 2 mn 30 pour 1 mn 45 au Témoin.

Elle est poursuivie jusqu'au 9ème jour.

9ème jour : la malade reçoit une dose de 7.500 U.I. à 6 heures.

A 10h45 de ce 9ème jour : douleur thoracique à la base gauche puis décès brutal.

Le diagnostic clinique posé a été celui d'une embolie pulmonaire massive. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie.

3. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

a) - Au niveau du foyer opératoire -

Nous avons dénombré 18 cas d'hématomes qui ont été évacués chirurgicalement, soit 3,6% des sujets traités.

Un malade parmi les hématomes évacués chirurgicalement a présenté, 11 jours après son hématome, une phlébite.

Observation N° 8

- - - - -

Mademoiselle B.B.N. 28 ans

65 kg

Ne présente aucun antécédent cardiovasculaire ou général.

Prothèse totale de hanche gauche type R.Judet sans ciment pour arthrite septique ayant eu, avant l'intervention, 4 mois d'immobilisation par plâtre sans anticoagulants.

Héparinate de calcium.

Début du 4ème jour post-opératoire à cause du caractère septique de l'intervention - Dose : 5.000 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell le 4ème jour post-opératoire : 3 mn 45 malade pour 2 mn I5 témoin.

5ème jour : 3 mn 30 malade 2 mn I5 Témoin

10ème jour: 3 mn I5 malade 2 mn I5 Témoin

12ème jour: apparition d'un hématome au foyer opératoire avec température à 38°5.

Arrêt de l'héparinate de calcium.

13ème jour : évacuation chirurgicale de l'hématome.

Pas de reprise de la thérapeutique anticoagulante.

24ème jour, 11 jours après l'évacuation chirurgicale de l'hématome :

- douleur au mollet gauche (côté opéré et précédemment plâtré)
- Température à 38° 5.

Traitement instauré : héparine intraveineuse 250 mg par 24 heures pendant 3 jours en perfusion continue.

Puis, anticoagulants par voie orale - 6 mois plus tard :

Prothèse de hanche droite type R.Judet sans ciment.

Le traitement anticoagulant n'est pas instauré.

Au 8ème jour post-opératoire, la malade présente un hématome qui doit être évacué chirurgicalement.

Nous étions donc en présence d'une malade jeune, non grevée de hauts risques, qui a présenté successivement :

- un hématome sous calci-parine*
- une phlébite 11 jours après l'arrêt du traitement anti-coagulant
- un hématome lors d'une intervention suivante sans calci-parine*.

Les autres cas d'hématomes au foyer opératoire ont été de moyenne importance, évacués chirurgicalement, sans infection secondaire ni récurrence malgré la poursuite du traitement héparinique.

Observation N° 9

- - - - -

Madame B.G. 48 ans

70 kg

Antécédents : méningiome opéré 6 mois avant
pas d'antécédents cardiovasculaires.

Prothèse totale de hanche type Lagrange-Letournel, pour ostéome de hanche.

L'intervention de type très hémorragique : pertes per-opératoires : 3,200 l.

La malade reçoit 9 flacons, c'est-à-dire 3,500 l.

Malgré les pertes post-opératoires, 1,200 l le 1er jour, la malade est mise sous traitement anticoagulant.

Héparinate de calcium le 2ème jour post-opératoire: 2.500 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell : 3 mn pour 2 mn I5 Témoin.

Les pertes sanguines par le drainage se réduisent progressivement :

700 ml	2ème jour
200 ml	3ème jour
50 ml	4ème jour

28 ml	5ème jour
20 ml	6ème jour
20 ml	7ème jour

Ablation du drainage le soir du 7ème jour. La dose d'héparinate de calcium est poursuivie jusqu'au 12ème jour.

Les temps de Howell sont tous compris entre 3 mn et 3 mn 30 malade pour 2 mn 15 Témoin.

10ème jour : début du relais aux antivitamines K : 1 comprimé par jour.

Chevauchement de 36 heures avec l'héparinate de calcium.

Taux de prothrombine égal à 30%.

Cette dose est continue jusqu'à sa sortie au 19ème jour post-opératoire.

La période post-opératoire s'est déroulée simplement sans complication, malgré le risque hémorragique initial.

b) - A d'autres niveaux -

Nous avons eu des problèmes posés par deux malades :

- une gastrite hémorragique,
- une poussée hyperalgique chez une malade porteuse d'un ulcère gastro-duodéal.

Observation N° 10

- - - - -

Madame S.M. 74 ans

53 kg

Antécédents de glaucome

passé gastro-intestinal normal

pas d'antécédents cardiovasculaires.

1ère prothèse totale de hanche gauche type Lagrange-Letournel pour coxarthrose.

Héparinate de calcium à la dose de 2.500 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell 1 fois et demi le temps du Témoin.

Arrêt au 16ème jour post-opératoire.

Relais par un antivitamine K : 1 comprimé par jour. Chevauchement de 36 heures.

Elle quitte le service le 18ème jour post-opératoire sans complications.

6 mois plus tard : prothèse totale de hanche droite.

Le jour prévu pour l'intervention, la malade présente un état grippal avec température à 38° 2 et toux ; elle reçoit pendant 6 jours : aspirine 1 g par jour, vitamine C : 2 comprimés par jour.

L'intervention a lieu une semaine plus tard.

Prothèse totale de type Lagrange Letournel.

La malade est mise sous scope pendant l'intervention , son électrocardiogramme présentant des signes d'ischémie. On remarque des périodes de bradycardie sinusale.

Au retour du bloc opératoire, la malade présente :

- une hématomèse importante
- un maelena, le lendemain.

Un transit gastro-duodénal est demandé.

La malade n'est donc pas mise sous anticoagulants.

Le 5ème jour post-opératoire :

Tableau de choc avec signes d'Angor manifestes.

A l'électrocardiogramme : accentuation des signes d'ischémie, sous-dénivellation de ST.

Traitement : héparine 200 mg par 24 heures

Carbocromène* intra-veineuse 4 ampoules par jour.

Le 6ème jour post-opératoire :

Héparinate de calcium 5.000 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell : 7 mn 30 pour 2 mn I5 au Témoin.

La dose est maintenue pendant 6 jours.

Temps de Howell : 4 mn I5 pour 2 mn I5 au Témoin.

Le 12ème jour post-opératoire : arrêt du traitement anti-coagulant à la demande du chirurgien.

Résultats de la fibroscopie :

Gastrite hémorragique de Stress.

La malade sort au 30ème jour sans autres suites, ni hémorragiques ni d'Angor.

× Observation N° 11

- - - - -

Madame C.J. 73 ans

67 kg

Antécédents : Ulcère duodénal traité médicalement

Deux phlébites : 1923

1960

Une prothèse : 1971 : en post-opératoire : ictus avec aphasie transitoire.

Prothèse totale de hanche gauche type R.Judet grand modèle pour coxarthrose.

Héparinate de calcium : 5.000 U.I. deux fois par 24 heures.

Temps de Howell : 4 mn pour 2 mn I5 au Témoin.

Au 9ème jour post-opératoire :

Douleurs transitoires typiques d'ulcère gastrique.

L'héparinate de calcium est continué jusqu'au 17ème jour post opératoire, puis arrêté sans relais aux antivitamines K.

La malade sort le 22ème jour sans complication.

Dans les deux cas, l'action de l'héparinate de calcium sur la muqueuse gastrique a été évoquée.

c) - Hématomes aux points d'injection -

La tolérance des injections d'héparinate de calcium à faible dose est excellente. Jamais nous n'avons constaté d'hématomes importants aux points d'injection ; seuls, quelques petits hématomes liés en fait à la technique d'injection, car nous avons remarqué que leur nombre diminuait à mesure que la connaissance technique du personnel augmentait.

Même à doses relativement importantes pour des doses préventives, nous n'avons pas signalé d'hématomes.

Observation N° 12

- - - - -

Monsieur D.J. 33 ans

103 kg (sujet très fort, très musclé)

Sans antécédents particuliers.

Prothèse totale de hanche gauche type Lagrange Letournel pour ostéonécrose de la tête fémorale.

Héparinate de calcium 5.000 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell : 2 mn I5, Témoin 2 mn I5.

Le 3ème jour post-opératoire, la dose est augmentée : 7.500 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell : 2 mn 30, Témoin 2 mn 15.

Le 5ème jour, la dose est à nouveau augmentée : 10.000 U.I. trois fois par 24 heures.

Temps de Howell : 3 mn pour Témoin 2 mn 15.

La dose est maintenue jusqu'au 9ème jour, puis elle est arrêtée.

Le relais est pris par les antivitamines K, le 8ème jour ; chevauchement pendant 36 heures. Dose : 1 comprimé. Taux de prothrombine 68%, puis 1 comprimé I/2 - Taux de prothrombine 23%.

Le sujet sort au 16ème jour post-opératoire.

Malgré les doses fortes, 10.000 U.I. et la fréquence : 3 injections par jour, cet opéré a parfaitement toléré localement l'héparinate de calcium. Il ne s'est développé aucun hématome aux points d'injection.

5.COMPLICATIONS INFECTIEUSES

4 complications infectieuses du foyer opératoire développées sur un hématome ont été suivies d'ablation de la prothèse.

Observation N° 13

- - - - -

Monsieur S.S. 48 ans

92 kg pour 1 m 71

Antécédents : Ethyl

Hypertension artérielle à 17 / 11

E.C.G. normal

Diabète découvert à l'examen d'entrée

Glycémie 1,45

Prothèse totale de hanche gauche type sans ciment pour nécrose de la tête fémorale.

Héparinate de calcium : début à la 24ème heure.

Dose : 2.500 U.I. x 3.

Temps de Howell : 2 mn I5 pour 2 mn I5 au Témoin.

La même dose est continuée.

Le 6ème jour post-opératoire : **ablation** des redons.

Evacuation d'hématome non infecté.

Temps de Howell : 3 mn pour 2 mn I5 au Témoin.

Le 12ème jour : apparition d'une supuration. Le malade est mis sous antibiotiques par voie intra-veineuse.

L'héparinate de calcium est continué jusqu'à la nuit précédant la reprise de prothèse totale.

Il n'est pas repris ensuite.

VII

COMMENTAIRES

A - DONNEES RECENTES DE LA LITTERATURE

A titre de bilan, il nous a paru utile de faire état de données récentes de la littérature essentiellement centrées sur les arthroplasties totales de la hanche, et portant sur les accidents thrombo-emboliques post-opératoires ainsi que sur les résultats des différentes thérapeutiques préventives.

I - En 1967, HARRIS, SALZMAN et DESANCTIS font une étude sur 137 cas (24). Ils répartissent leurs sujets en quatre groupes :

Groupe I : Nombres pairs, sujets servant de contrôle

Groupe II: Nombres impairs, sujets recevant de la Warfarine*

Groupe III : Contre-indications aux antivitamines K pris dans les deux premiers groupes. Donc, sujets non traités.

Les contre-indications étant :

- Ulcère gastrique
- Hémoptysie
- Moelena
- Hématurie
- Accident vasculaire cérébral
- Cancer gastro-intestinal.

Groupe IV : Sujets comportant des indications impératives au traitement anticoagulant.

Antécédents de thrombose veineuse profonde et / ou d'embolie pulmonaire.

Chaque groupe comprenait :

Groupe I		59 cas	âge moyen	56 ans
Groupe II		57 cas	âge moyen	54 ans
Groupe III		8 cas	âge moyen	66 ans
Groupe IV		13 cas	âge moyen	60 ans

dont la répartition des antécédents était :

- 6 thromboses veineuses profondes
- 6 embolies pulmonaires
- 1 les deux
- 7 cas sur les 13 avaient présenté leurs accidents thrombo-emboliques après une intervention sur une hanche.

Une dose initiale de Warfarine* intra-musculaire est injectée le soir de l'intervention.

Le jour suivant, le malade ne reçoit pas d'antivitamine K.

La dose à poursuivre est ajustée en fonction du temps de Quick pratiqué tous les jours ; il devait être égal à un taux de 15, à 30% du taux normal.

La Warfarine* était arrêtée brutalement dès que le sujet marchait.

Les bas élastiques ne furent pas employés, mais un bandage élastique était posé du côté opéré pendant toute la période post-opératoire.

Le soir de l'intervention, des mouvements actifs du pied et de la cheville étaient commencés et se poursuivaient pendant toute la période post-opératoire.

Les diagnostics de phlébite et d'embolie étaient posés par deux spécialistes ne connaissant pas le groupe auquel le malade appartenait.

Pour les thromboses veineuses post-opératoires, le diagnostic était uniquement clinique ; pour les embolies pulmonaires, il était clinique et comportait les examens complémentaires classiques.

Les cas probables et sûrs étaient inclus dans les résultats. Les cas possibles étaient exclus.

Tableau d'après HARRIS (24)

Groupes	Nombre de cas	T.V.P.	" EP	Total d'accidents thrombo-emboliques
Sujets I non traités III	67	23 (34%)	7 (10%)	26 (39%)
Sujets II traités IV	70	5 (7%)	0	5 (7%)

T.V.P. = Thromboses veineuses post-opératoires

E.P. = Embolies pulmonaires

Hématomes : Groupes I et III : 12

Groupes II et IV: 16

II - TOUZARD, en 1969, dans le service du Professeur SICARD (63bis) à la Salpêtrière, rapporte ses " résultats de la prévention des accidents thrombo-emboliques " chez 100 sujets opérés de la hanche et ayant reçu une thérapeutique anticoagulante orale (Pindione*).

Sur les 100 cas sont exclus 5 malades très âgés (84 à 97 ans) et un malade âgé de 84 ans et présentant spontanément un taux de prothrombine inférieur à 70%.

L'âge moyen des sujets traités était de 63 ans. Ils étaient répartis en 39 hommes et 55 femmes.

Le traitement anticoagulant oral est institué :

- au 3^{ème} jour post-opératoire chez 48 malades
- au 2^{ème} jour post-opératoire chez 19 malades
- au 1^{er} jour post-opératoire chez 6 malades.

21 malades ont des doses très tardives.

I/3 reçoivent une dose de charge au début (3,2,1)
(2,2,1)

I/3 reçoivent un comprimé pendant 3 jours

I/3 reçoivent des doses plus faibles.

Le taux de prothrombine fait au troisième jour permet d'ajuster la dose. Les contrôles sont ensuite réguliers.

Les malades partent sous traitement anticoagulant oral et le conservent jusqu'à reprise de la marche.

Résultats

- Aucune embolie pulmonaire n'a été à déplorer
- 1 phlébite au 13ème jour post-opératoire
- 1 hématome de cuisse important au 3ème jour post-opératoire
- 1 accident vasculaire cérébral au 13ème jour post-opératoire.

III - PINTO en 1970 (51) fait une étude randomisée chez 50 malades dont l'âge moyen est de 65 ans en se servant du test au fibrinogène marqué à l'iode I25 comme critère d'appréciation de l'effet d'anti-thrombogène de la Warfarine*. Les patients sont répartis en 18 hommes et 32 femmes.

Ont été exclus de l'étude les sujets porteurs de :

- Ulcère gastrique
- Diathèse hémorragique
- Hémoptysie
- Moelena
- Hématurie.

Ils sont répartis en deux groupes :

25 sujets non traités forment le groupe contrôle

25 sujets sont traités à la Warfarine* : avec la prémédication, on injecte une dose de 15 mg de Warfarine* intra-musculaire, suivie de 5 mg 24 heures plus tard, per os.

Le 1er thrombotest effectué 36 heures après la dose de charge détermine la dose journalière nécessaire, pour maintenir une élévation de 5 à 15% au thrombotest.

Le traitement anticoagulant est maintenu 15 jours, puis arrêté brutalement.

Journellement, pendant 10 jours, des examens radio-isotopiques des membres inférieurs sont pratiqués.

Les jambes sont examinées cliniquement tous les jours pendant 3 semaines. Si un signe clinique ou radio-isotopique apparaît, une phlébo-graphie est pratiquée.

Les autres complications : hématuries, hématurémèses, sont recherchées 3 fois par semaine.

La recherche d'hématome au foyer opératoire et les pertes sanguines par les drains de Redon sont notés tous les jours.

Thromboses veineuses profondes

I7 cas (- 9 parmi les sujets traités (soit 36%))
(- 8 parmi les sujets non traités (soit 32%))

5 T.V.P. deviennent bilatérales chez les sujets traités

2 T.V.P. deviennent bilatérales chez les sujets non traités.

2 décès en post-opératoire au 7ème et au 21ème jours, de cause indéterminée. Ils ne présentaient ni T.V.P. ni embolie pulmonaire.

5 thromboses veineuses profondes sur 17 étaient évidentes cliniquement. Aucune n'est apparue dans les 4 premiers jours post-opératoires.

1 hématome au foyer opératoire avec reprise.

2 hématomes sans reprise dont 1 sous anticoagulant qui n'a pas nécessité l'arrêt de la Warfarine* : 12% d'hématomes ont donc été constatés.

IV - PASTEYER et COLL. EN 1971 (47) font une étude sur 500 cas opérés d'arthroplastie de hanche. L'âge moyen est de 60,9 ans avec des valeurs extrêmes de 19 à 81 ans.

Le malade est mis au fauteuil le troisième jour post-opératoire.

La rééducation est alors commencée et se poursuit jusqu'au 10ème jour post-opératoire.

Ce même 3ème jour, le traitement anticoagulant systématique aux antivitamines K est institué.

Un thrombotest de Owren ou un taux de prothrombine est effectué le 6ème jour pour déterminer la dose nécessaire d'antivitamines K. Le thrombotest sera maintenu à des valeurs moyennes de 29%. Cet examen est répété le 10ème jour. Le 10ème jour, une radiographie de contrôle est effectuée, le malade peut alors commencer à marcher.

	Thromboses veineuses post-opératoires	Embolies pulmonaires
sur 500 cas	2%	0,25%

Complications hémorragiques :

Hématome au foyer opératoire 5,50%

1 Moelena 0,25%

V - EVARTS et FIEL en 1971 font une étude sur 106 cas de chirurgie de la hanche non traumatique traités par du Rhéomacrodex* (18).

Ces 106 cas se répartissent en 61 femmes et 27 hommes.

Age moyen : 62 ans.

Aucune exclusion n'est faite.

Les malades présentent divers antécédents les exposant à un haut risque :

Coronarite : 25
Obèses : 38
Hypertension artérielle : 23
Insuffisance respiratoire : 16.

Une phlebographie est pratiquée avant l'intervention, soit la veille, soit le matin de l'intervention.

Les sujets sont répartis en deux groupes :

Groupe I 39 cas
Groupe II 67 cas.

Chaque groupe est subdivisé en sujets traités et non traités alternativement.

Groupe Ia : sujets traités. Ils reçoivent 500 ml de Rhéomacrodex* le jour de l'intervention, plusieurs heures après celle-ci.

Les 500 ml de Rhéomacrodex* seront perfusés journellement en 3 ou 4 heures pendant 10 à 12 jours.

Groupe Ib : Sujets non traités, reçoivent en per-opératoire comme les sujets du Groupe Ia du Dextrose* 5%

Groupe IIa: Sujets traités reçoivent 1.000 ml dès l'induction suivis de 1.000 ml par jour pendant 10 jours.

Groupe IIb: Sujets non traités reçoivent du Dextrose* 5%.

Aucune technique physique n'est associée.

La recherche des signes cliniques de phlébites et d'embolie pulmonaire est pratiquée tous les jours.

Au 10ème ou 12ème jour post-opératoire une phlébographie est pratiquée :

Groupes	Thromboses veineuses profondes
Sujets non traités en totalité	53,6%
Sujets traités 500 ml de Rhéomacrodex *	26,3%
Sujets traités 1.000 ml de Rhéomacrodex*	6,4%

La différence est significative entre les Groupes I et II.

Autres complications

- 6 cas d'hématomes ont été relevés
- 3 sepsis
- 2 insuffisances rénales
- 2 ictères
- 2 oedèmes du poumon.

VI - SALZMANN et COLL. en 1971 effectuent un essai global comparatif permettant de situer la valeur de chacune de ces thérapeutiques (58).

Les auteurs font une étude randomisée comparative de quatre produits : la Warfarine*, l'Aspirine*, le Dipyridamole* et le Dextran* 40.000.

169 malades opérés d'arthroplastie de hanche. L'âge moyen est de 51 ans. Sont exclus ceux qui présentent une infection de la hanche et ceux qui ont des accidents thrombo-emboliques dans leurs antécédents.

Quatre groupes de malades sont tirés au sort.

Ils reçoivent dès le 1er jour :

- soit Warfarine* (permettant un temps de Quick égal à 1,5 à 2 fois le témoin) première administration par voie intramusculaire,
- soit Aspirine* (parfois le lendemain) 0,6 g deux fois par jour,
- soit Dipyridamole* : 400 mg par jour (parfois le lendemain)
- soit Dextran : 500 ml par jour pendant 4 jours consécutifs, y compris le jour de l'intervention, puis 500 ml tous les trois jours.

Le diagnostic de thrombose veineuse post-opératoire et d'embolie pulmonaire est établi cliniquement.

RESULTATS	WARFARINE*	ASPIRINE*	DIPYRIDAMOLE*	DEXTRAN*
Nombre de malades	43	43	34	49
Moyenne d'âge (ans)	48	51	52	51
Obésité	14	16	9	16
Thromboses veineuses (Groupe Témoin 39%)	4 (9%)	4 (9%)	6 (18%)	5 (10%)
Embolie pulmonaire (Groupe Témoin 10%)	2 (5%)	4 (9%)	3 (9%)	2 (4%)
Complications hémorragiques				
- majeurs	4	3	4	3
- mineurs	4	4	5	4
- hématomes	7	4	6	7

Il existe une baisse significative du nombre d'accidents thrombo-emboliques chez les malades recevant de la Warfarine* et du Dextran .

Le Dipyridamole est dénué de toute action protectrice.

L'Aspirine* est moins active que la Warfarine* ou le Dextran .

Le pourcentage des accidents thrombo-emboliques reste élevé dans tous les cas.

VII - HARRIS, SALZMAN et COLL. EN 1972 (25) reprenant une étude sur un plus grand nombre de cas comparent la Warfarine* et le Dextran 40. Ils font une étude alléatoire chez 227 cas puis selon la table des nombres alléatoires.

Age moyen : 62,8 ans pour la Warfarine*

60,3 ans pour le Dextran

Groupe I 114 sujets traités par la Warfarine*

Groupe II 113 sujets traités au Dextran 40.

Aucun groupe témoin n'est pris.

Sont exclus les malades ayant des antécédents d'accidents de thromboses veineuses ou d'embolie pulmonaire, les sujets des deux groupes traités ne doivent prendre ni Aspirine*, ni aucune autre anti-thrombotique.

Des contre-indications excluent les sujets :

- Pour la Warfarine*
 - Ulcère gastrique
 - Allergie
 - Syndrome hémorragique
 - Hypertension artérielle supérieure à 20 mmHg
 - Hématuries
 - Hématémèses

- Hématémèses
 - Hémoptysies
 - Tumeurs digestives
- Pour le Dextran 40 :
- Allergie
 - Insuffisance cardiaque
 - Tubulo-néphrite aigue
 - Insuffisance rénale chronique
 - Insuffisance ventriculaire gauche sans insuffisance cardiaque.

Groupe I traité à la Warfarine*

Une dose de 15 mg est injectée en intra-musculaire au réveil, dès le 1er jour post-opératoire.

Pas de Warfarine* le jour suivant.

Puis, le 3ème jour, une dose est donnée en fonction du résultat du taux de prothrombine ou du temps de Quick qui doit être 1,5 à 2 fois le temps du témoin. Des contrôles sont faits régulièrement.

La Warfarine* est donnée jusqu'à reprise de la marche avec des béquilles au moins 4 à 6 fois par jour.

L'arrêt se fait brutalement.

Groupe II - Malades traités au Dextran 40

500 ml de Dextran sont commencés pendant l'intervention ou, au plus tard, au réveil immédiat, suivis de 500 ml journallement pendant les 3 premiers jours post-opératoires, puis 500 ml tous les 3 jours jusqu'à la marche avec des béquilles.

Complications	Warfarine*	Dextaan 40
Thromboses veineuses profondes	3 (2,6%)	7 (6,1%)
Embolies pulmonaires	6 (5,3%)	7 (6,1%)
Accidents thrombo-emboliques	9 (7,9%)	14 (12,2%)
	Aucun patient n'a présenté les deux accidents à la fois	2 patients ont eu à la fois TVP et EP

Harris et Coll.retrouvent les mêmes résultats pour la Warfarine* que ceux qu'ils avaient obtenus en 1967 et 1971. Le Dextran est moins efficace.

VIII - MENDES en 1973 étudie l'effet antithrombotique du DEXTRAN 70, ainsi que les complications postopératoires (42).

Il compare ses résultats avec ceux obtenus dans une précédente étude effectuée d'Août 1967 à Août 1969 et dans laquelle il comparait un groupe de sujets traités à la Coumadine*, avec un groupe contrôle.

Cette étude sur le Dextran 70 est effectuée sur 100 sujets opérés d'une prothèse totale de hanche. Les malades porteurs d'une insuffisance rénale chronique, d'une insuffisance cardiaque droite, et tendance au saignement sont exclus.

Les patients reçoivent : 250 cc de Dextran 70 perfusés lentement dès le début de l'intervention, puis 250 cc au retour de celle-ci.

Jusqu'à la reprise de la marche, ils reçoivent chaque jour une perfusion de 500 cc de Dextran passant en 4 à 6 heures.

Les pertes sanguines sont notées en per et post-opératoire. Les drains sont retirés à la 24ème ou 48ème heure.

Le 1er jour, les malades doivent avoir des mouvements actifs des jambes dans le lit.

Le 4ème jour, ils sont assis.

Le 5ème jour, ils sont levés et marchent progressivement.

La surveillance est uniquement clinique.

RESULTATS	Groupe contrôle (58)	COUMADINE* (42)	DEXTRAN (100)
Thrombophlébites	12%	0	0
Embolies pulmonaires	3,4%	0	4%
Hématomes	5,2%	7,1%	6%

Parmi les 4% d'embolies pulmonaires sous Dextran 70, 2 patients sont décédés. Ils observent également un oedème pulmonaire.

IX - ROTHERMEL et Coll. en 1973 utilisant le Dextran 40 observent ses qualités anti-thrombotiques chez 60 malades (55).

Avaient été exclus 16 cas ayant un passé de thrombo-embolie, et 56 malades devant avoir une immobilisation de 6 semaines après l'intervention. Ces 72 cas ont été traités par la Coumadine*.

Ces patients avaient un âge moyen de 74 ans et étaient répartis en 25 hommes et 35 femmes.

Ils recevaient :

500 ml de Dextran 40 en quittant la salle d'opération. Puis, 500 ml journellement les 3 jours suivants. Enfin, 500 ml tous les 2 jours jusqu'à reprise de la marche, habituellement le 7ème jour.

La recherche des complications se basait sur des critères cliniques.

RESULTATS	Dextran 40	Contrôle
Thromboses veineuses	6,67%	10%
Embolies pulmonaires	5%	6,6%
Hématome	8,3%	3,3%

X - COVENTRY et Coll.en 1973 effectuent une grande étude sur 1.950 cas de prothèses totales de hanche traitées préventivement par la Warfarine* sodique. 60 cas ont été exclus (13).

Au 5ème jour post-opératoire, un temps de Quick était effectué. Une dose de 10 à 15 mg était donnée ce même jour.

Le temps de Quick était mesuré journellement et les doses étaient adaptées de façon à maintenir le temps de Quick à 1,5 fois le temps du témoin.

A leur départ, au 20ème jour post-opératoire, les antivitamines K étaient arrêtés.

Avant l'intervention les opérés portaient des bas élastiques ; ils les gardaient jusqu'au 2ème jour post-opératoire.

A partir de la 48ème heure post-opératoire, ils recevaient des salicylés comme antalgiques.

La surveillance des complications thrombo-emboliques était uniquement clinique.

Résultats	Avant trait. (5 premiers jours)	Warfarine*	Sans traitement	Total
Phlébites	(19) 0,9%	(47) 2,4%	(2) 3,4%	(68) 3,4%
Embolies pul- monaires	(20) 1%	(21) 1,1%	(3) 5,2%	(44) 2,2%
Embolies pul- monaires mor- telles	(1) 0,05%	(1) 0,06%	(2) 3,4%	(4) 0,2%

Hématomes : 51 cas : 4 durent être évacués chirurgicalement.

XI - PASTEYER et Coll.en 1973 emploient de l'héparinate de calcium sous-cutané en trois injections par 24 heures pour prévenir les accidents thrombo-emboliques post-opératoires chez 87 malades (48).

Aucune exclusion n'a été faite.

Ce groupe de patients est composé de 64% de femmes et 36% d'hommes ayant un âge moyen de 64,04 ans.

Les critères de diagnostic sont uniquement cliniques.

La première injection est pratiquée 24 heures après l'intervention ; elle est habituellement de 5.000 U.I. Elle est suivie d'injection de 5.000 U.I. d'héparinate de calcium toutes les huit heures . Les doses sont éventuellement augmentées ou diminuées en fonction du temps de Howell qui ne doit pas être supérieur à une fois et demi au temps du témoin.

Des contrôles sont effectués aux 2ème et 5ème jours.

Un relais est pris par les antivitamines K à partir des 9ème, 10ème jours. Le chevauchement entre la Calciparine* et les antivitamines K est de l'ordre de 36 heures au moins.

Nombre d'opérés	87
Phlébites	1
Embolies pulmonaires	0
Total des accidents thrombo-emboliques	1
Complications hémorragiques au niveau du foyer opératoire	5 importance moyenne évacuées chirurgicalement
Complications hémorragiques autres	0
Tolérance aux points d'injection	excellente

d'après Pasteyer et Coll.

XII - DECHAVANNE et Coll.en 1974 ont établi, à l'aide de la méthode de KAKKAR un fibrinogène marqué à l'iode I25, la fréquence des thromboses veineuses post-opératoires apparues chez 27 opérés d'une prothèse totale de la hanche pour coxarthrose. Ces patients sont traités par 3 injections par 24 heures d'héparinate de calcium (I4).

Ils ont comparé leurs résultats à ceux d'un groupe de 27 autres cas soumis à aucun traitement.

Quelques malades avaient été exclus de cette étude pour plusieurs raisons : temps de Howell allongé. taux de prothrombine inférieur à 80%, une cirrhose hépatique, un angor ou un infarctus ancien.

Les malades étaient ambulatoires jusqu'à la veille et ne devaient pas avoir absorbé d'anti-agrégants plaquettaires dans les cinq précédant leur hospitalisation.

Le premier groupe d'opérés reçoit 5.000 U.I. d'héparinate de calcium, par voie sous-cutanée, deux heures avant l'intervention, puis la même dose toutes les huit heures pendant dix jours.

Résultats

Résultats	Groupe traité	Groupe non traité
Thromboses	(2) 7%	(13) 48%
Embolies pulmonaires	(1) 3,5%	

L'embolie pulmonaire s'est déclarée chez un malade porteur d'une thrombose veineuse profonde.

2 hématomes au foyer opératoire ont nécessité l'arrêt de l'héparine après 48 heures de traitement.

B - D I S C U S S I O N

La fréquence des accidents thrombo-emboliques post-opératoires dans les prothèses totales de hanche observée cliniquement oscille entre 9% et 34% (COVENTRY et Coll. , HARRIS et Coll.) (13) (34)

Décelée par la méthode au fibrinogène marqué à l'iode I25 et par les phlébographes systématiques, cette fréquence passe à environ 48% (DECHAVANNE et Coll., HAMILTON et Coll.) (14) (23).

Le risque d'embolie pulmonaire a une fréquence de 10% (SALZMAN 1971) avec un taux de mortalité de 2% à 3%.

Les constatations rapportées par DECHAVANNE en 1974 montrent que 50% des thrombi se forment au cours des 24 à 48 premières heures post-opératoires et que 50% des complications se manifestent au cours des 5 premiers jours qui suivent l'intervention (COVENTRY et Coll.) (14) (13).

La fréquence très élevée des accidents thrombo-emboliques post-opératoires et leur apparition extrêmement précoce conduisent à envisager un traitement prophylactique systématique et très précoce.

La prévention de ces accidents thrombo-emboliques après arthroplastie de hanche est très discutée, l'hématome au foyer opératoire étant la hantise des chirurgiens car il risque de compromettre gravement le pronostic fonctionnel.

De nombreuses thérapeutiques ont été employées :

- La kinésithérapie et les moyens physiques employés isolément laissent 24% des thromboses veineuses profondes sur les 61% détectés sans traitement (KAKKAR). Cette fréquence demeure trop élevée (28bis).

Néanmoins, cette méthode pourra s'insérer comme complément d'une

autre prophylaxie.

- Les antivitamines K ont donné des résultats satisfaisants 7,9% (HARRIS et SALZMAN) 3,5% (COVENTRY). Malheureusement, ils comportent de nombreuses contre-indications (25) (13) :

(HARRIS et Coll.) (25)

- Ulcère gastro-duodéal
- Syndrome hémorragique
- Hypertension artérielle supérieure à 20 mmHg
- Hématémèses
- Hématuries
- Hémoptysies
- Tumeurs digestives

De plus, ils ne protègent pas contre les accidents précoces et nécessitent une surveillance biologique très stricte et très astreignante. Enfin, ils ne couvrent pas l'hypercoagulabilité structurale.

- Le Dextran 40 utilisé en pré, per et post-opératoire diminue également la fréquence des accidents thrombo-emboliques à 12% et 14% (SALZMAN) (58) mais il présente de nombreuses contre-indications :

(HARRIS et Coll.) (25)

- Allergie
- Insuffisance cardiaque
- Tubulo néphrite aigue
- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance ventriculaire gauche sans insuffisance cardiaque.

Il assujettit le malade à une perfusion journalière longue : 4 à 6 heures.

- Le Dextran 70 a été utilisé quelquefois mais il n'améliore pas

les résultats du Dextran 40 qui sont de l'ordre de 15,4% (MENDES) et présente des risques secondaires importants (42).

- Les Dextrans comme les antivitamines K exposent à une fréquence élevée d'hématomes au foyer opératoire, de 8% à 15% (MENDES, SALZMAN) et à 1% de décès par hémorragies (CHARNLEY in COVENTRY et Coll.) (42) (58) (13).

Peu d'essais ont été publiés sur les antiagrégants.

SALZMAN trouve que le Dipyridamole est inefficace (27% d'accidents thrombo-emboliques post-opératoires). Seul l'acide Acétyl-Salicylique à la dose quotidienne de 0,6 g x 2 semble avoir une légère protection (18% d'accidents thrombo-emboliques) (58).

- L'héparinate de calcium par voie sous-cutanée a le pouvoir de renforcer l'action du puissant inhibiteur naturel du facteur X activé dans le plasma. Cet inhibiteur du premier stade est aussi appelée anti-thrombine III.

Il a été établi par les calculs que : 1 ~~µ~~g d'inhibiteur neutralise 32 Unités de Facteur X activé et prévient ainsi la génération de 16.000 NIH de thrombine. Il faut donc des doses beaucoup plus faibles d'héparine pour neutraliser le Facteur X activé que pour s'opposer à la réaction thrombine / fibrinogène alors que l'effet final est le même.

La confirmation est apportée en clinique, par ce fait bien connu que lorsque l'on traite une phlébite déclarée, il faut pour doubler le temps de coagulation des doses bien supérieures au début qu'à la fin du traitement.

L'héparinate de calcium a été administré à la dose de 5.000 Unités en pré-opératoire suivie d'une dose de 5.000 Unités toutes les 12 heures.

Chez un groupe de malades soumis à une prothèse totale de hanche, la fréquence des thromboses observée a été de 27% (KAKKAR) (30).

L'héparine administrée en pré-opératoire serait rapidement utilisée dès le début de l'acte chirurgical.

Ce fait peut donc représenter non pas tant un échec de l'héparinothérapie à faibles doses, qu'une insuffisance de posologie pendant l'intervention. Des doses supérieures à 5.000 Unites et une fréquence d'injections supérieure à deux par jour peuvent être nécessaires pour prévenir les accidents thrombo-emboliques chez de tels malades.

Le passage à trois injections en post-opératoire à la dose de 5.000 U.I. par 24 heures, avec dans 20% des cas, modulation de cette dose soit 2.500×3 , soit $7.500 \text{ U.I.} \times 3$ en se basant sur les caractéristiques du sujet (âge, poids, antécédents) a permis à PASTEYER et Coll. de présenter des résultats plus encourageants : 1,15% d'accidents thrombo-emboliques post-opératoires (48).

Notre étude de 494 cas, basée sur la même méthode, montre des résultats de même ordre :

- thromboses veineuses post-opératoires : 1,4%
- embolies pulmonaires : 2, soit 0,4% dont une n'a pas été prouvée par autopsie.
- la fréquence des hématomes au foyer opératoire est de l'ordre de 3,6%.

Nous avons ainsi constaté l'efficacité de la méthode. Seules 3 phlébites sont apparues aux 5ème, 6ème et 16ème jours post-opératoires, 4 phlébites sont manifestées au relais avec les antivitamines K.

Nous avons vu dans le chapitre de physiopathologie de thromboses que l'hypercoagulabilité chronométrique revenait à la normale vers le 15ème jour alors que l'hyper-coagulabilité structurale persiste plus longtemps.

Le relais trop précoce ne peut prévenir complètement les accidents tardifs. Un relais le plus tard possible et le plus long possible semble-

rait préférable.

Une phlébite est survenue avant le traitement héparinique ce qui prouve encore si besoin, la précocité de survenue des thrombi. Les expériences rapportées dans d'autres domaines chirurgicaux montrent que l'injection pré-opératoire est capitale pour aboutir à une protection maximale.

Utilisée aux doses indiquées, l'héparinothérapie post-opératoire n'a jamais provoqué chez nos malades d'accident hémorragique imputable à cette thérapeutique.

L'intervention d'une malade opérée d'une prothèse totale de hanche pour un ostéome a été très hémorragique en per-opératoire : 3,2,1. En post-opératoire, elle a été traitée préventivement par une dose faible 2.500 U.I. x d'héparine sous-cutanée.

Les pertes sanguines ont été de 1 litre en post-opératoire, les redons ont été enlevés le 7ème jour après l'intervention.

Le danger hémorragique a pu être paré en adoptant les doses : 2.500 U.I. x 3 chez cette femme de 48 ans, 70 kg et sans antécédents.

Nous n'avons pas eu, non plus, d'accident chez une femme de 84 ans qui avait été soumise à des doses de 2.500 U.I. x 3.

De toute façon, la réversibilité parfaite de l'héparinate de calcium par le sulfate de protamine, qui en réduisant l'activité de l'héparine circulante met à l'abri des accidents imprévisibles d'hypocoagulabilité accidentelle dûs à un terrain prédisposé. Afin de les éviter, il est possible d'obtenir une sécurité valable en couplant les éléments de l'interrogatoire et de la clinique avec la mesure du temps de saignement et du temps de Céphaline-Kaolin.

Les temps de Howell effectués systématiquement aux 2ème et 5ème jours post-opératoires, puis en fonction de la clinique, mettent à l'abri

de ces hypocoagulabilités accidentelles. Nous cherchons à obtenir des temps de Howell égaux à une fois et demi, deux fois au maximum, le temps du témoin. Enfin, nous signalons une tolérance locale excellente. Aucun hématome au niveau des points d'injection de l'héparinate de calcium n'a été constaté.

CONCLUSION

Cette étude thérapeutique de prévention des accidents thrombo-emboliques post-opératoires, par de faibles doses d'héparinate de calcium modulée dans certains cas, en fonction des caractères des patients, nous a permis de constater que la méthode est efficace, non astreignante et présente un faible taux de complications aussi bien sur le plan général que local.

Il est évident que le recours à l'héparinate de calcium n'exclut pas les méthodes physiques de prévention, la kinésithérapie et la participation personnelle du malade auquel il faudrait recommander d'effectuer une mobilisation active dans son lit.

Cette expérience nous permet de penser que nous ne pourrions améliorer les résultats, tout en se gardant de l'hypocoagulabilité franche, qu'en encadrant l'acte opératoire par des injections d'héparinate de calcium. Ces injections pré et post-opératoires seraient pratiquées par faibles doses modulées selon les critères que nous avons étudiés.

En effet, il convient de prévenir à la fois, le risque hémorragique, facteur d'hématomes catastrophiques dans la chirurgie de la hanche et le risque thrombo-embolique.

*

*

*

*

B I B L I O G R A P H I E

1 - ATIK (M.D.)

The uses of Dextran in surgery : A current evaluation
Surgery - Mars 1969 548 / 562.

2 - BIGGS (R.) DENSON (K.W.E.) AKMAN (N.) BORRETT (R) HADDEN (M.)

Antithumbin III, Antifactor X and heparin
Brit. J.Haemat 1970 ; 19,283

3 - BONEU (B)

Diagnostic et traitement de l'hypercoagulabilité post-opératoire.
III confrontation Choay, Bendor, 1971 ed Choay 1972.

4 - BONEU (B) PLANTE (J) VIDAL (N) BERTRAND (R) GAILLARD (J)

Héparine et maladie thrombo-embolique post-opératoire -
intérêt et limites de la surveillance biologique de 100
malades suivis par la méthode au Fibrinogène I25 I.
Nouv.Press.Médec. 1974 3,20 , I287 - I290.

5 - BORDES (B)

Coagulation sanguine. Déséquilibre coagulalytique throm-
bogène.
Monographie Choay.

6 - BOUE (A) HUGUENARD (P)

Un nouveau succédant du plasma : le Dextran.
Anesth. Anal.Réanimation 1950 7 424/430.

7 - BOUSSER (M.G.) SAMAMA

La place actuelle des anticoagulants,des fibrinolytiques
et des antiagrégants dans la prévention de la thrombose.
Entretien de Bichat Thérapeutique 1973
Cardiologie 27 - 33.

8 - BROWSE (N.L.) NEGUS D.

Prevention of post operative leg vein thrombosis by
electrical muscle stimulation.
An evaluation with I25 I labelled fibrinogen.
Brit.med. J. 1970, 3 , 5723, 615 - 618

9 - CAEN (J) LARRIEU (MJ) SAMAMA (M)

L'hémostase - Méthodes d'exploration et diagnostic pratique 1968 -

Paris Expansion scientifique.

10 - CAEN (J) JOSSO (F) SULTAN (Y) MEYER (D) ALLAIN (J P)

L'hémostase - physiologie - exploration fonctionnelle
L'expansion.

11 - CHOUTEAU (Y) CARRE (J L) VERGE (J M)

Influence du Rhéomacrodex sur la fibrinémie - Son intérêt dans la prévention des thromboses post-opératoires précoces.
Ouest Médical 1972 25,2, 171-174.

12 - COTTON (L.T.) SABBRI (S.) PIETRONI (M.C.)

Passive flexion and femoral vein flow. A study using a motorized foot mover.

Brit.Med.J. 1971 3,78 - 81

13 - COVENTRY (M.B.) NOLAN (D.R.) BECKENBAUGH (R.D.)

Delayed Prophylactic Anticoagulation : A study of results and complications in 2012 total hip arthroplasties.

J.Bonejoint Surg. 55I 10-1973 1487/1492.

14 - DECHAVANNE (M.) SAUDIN (F.) VIALA (J.J.) KHER (A.)

BERTRIX (L.) de MOURGUES (G.)

Succès de l'héparine à faibles doses dans la prévention des thromboses lors des arthroplasties totales pour coxarthrose.

La Nouvelle Presse Médicale, Mai 1974 3 20 1317-1319.

15 - DELAGOUTTE (J.P.) JANDEAUX (M.) BAUQUEL (A.)

Premières impressions sur l'arthroplastie totale de hanche selon la technique de Charnley.

Annales médic.de Nancy 1973 12 1337 / 1342.

I6 - DHALL (D.P.) MUZAFFAR (T.Z.)

Dextran 70 and post operative peripheral venous thrombosis.
Lancet 4 1972 7754-800.

I7 - DUCAILAR (J.) PALEIRAC (G.) ROQUEFEUIL (B.)

Influence du Dextran à bas poids moléculaire (environ
40.000) sur le mécanisme de l'hémostase.
Ann.Anesth.Frang. VI I Janv.Fév.Mars 1965.

I8 - EVARTS (C.M.) FEIL (E.J.)

Prevention of thromboembolie Disease after Elective
Surgery of the hip.
J. Bone Joint Surg. Vol.53 1971 1271 - 1280.

I9 - EVARTS (C.N.) ALFIDI (R.J.)

Thromboembolism after total hip. Reconstruction
Failure of low doses of heparine in prevention - Jama,
July 1973, 225,5 515 - 516.

I9bis - FLANC (C.) KAKKAR (V.V) CLARKE (M.B.)

Post-operative dup. Vein thrombosis effect of intensive
prophylaxis.
Lancet 1969, I (7593) 477 - 479.

20 - GENTIL (CL)

Physiologie de l'hémostase.
Gazette Médicale de France, Octobre 1967.

21 - GOUAULT et HEILMANN

Physiologie de l'hémostase primaire.
La Revue de Médecine N° 12 Mars 1971.

22 - HAM-SLACK

Platelet adhesiveness after operation.
BritJ.Surg. 1967 54 385-389.

23 - HAMILTON (H.W.) CRAWFORD (J.J.) GARDINIER (J.H.)

Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur.

J. Bone Joint Surgery 1970 52 B 2, 268, 289.

24 - HARRIS (W.H.) SALZMAN (E.W.) DESANCTIS (R.W.)

The prevention of thrombo-embolic Disease by prophylactic Anticoagulation.

J. Bone Joint Surgery Vol.49 A. 1967 81 - 89.

25 - HARRIS (W.H.) SALZMAN (E.W.) DESANCTIS (R.W.) COUTTS (R.D.)

Prevention of venous thromboembolism following total hip. Replacem'ent. Warfarin vs Dextran 40.

JAMA 6 1972 Vol.220 N° 10 1319 - 1322.

25bis - HOLMSEN (H.)

Platelet adenine nucleotide metabolism and platelet malfunction in:

CAEN (J) Platelet - agregation " Paris "

Masson 1971 109 - 123.

26 - HILLS, PFLUG, JEYASING, LYNN BOARDMANN CALNAN

Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf.

British Medical Journal I - 1972, 131-135.

27 - IVINS (J.C.) BENSON (W.F.) BICKEL (W.H.) NELSON (J.W.)

Arthroplasty of the hip for idiopathic degenerative joint disease.

Surgery Gynecology, Obstetrics 1967 125 1281 / 84.

28 - KAKKAR (V.V.)

Détection des thromboses veineuses profondes à l'aide du fibrinogène radioactif.

Commun.III Conf. Choay Bendor 1971.

28bis - KAKKAR (V.V.) FLANC (C.)

The role of phlebography in deep vein thrombosis.
Brit.J.Surg. 1968 55, 384.

29 - KAKKAR (V.V.) FIELD (E.S.) NICOLAIDES (A.N.) FLUTE (P.T.)
WESSLER (S.) YIN (E.T.)

Low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis
Lancet 1971 (7726) 669-671.

30 - KAKKAR (V.V.) CORRIGAN (T.) SPINDLER (J.) FLUTE (P.T.)
FOSSARD (D.P.) CRELLIN (R.Q.) WESSLER (S.) YIN (E.T.)

Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep
vein thrombosis after major surgery.
Lancet 1972 II 101.

31 - KAKKAR (V.V.)

Fibrinogen test and deep vein thrombosis.
Commun. XXII Congrès national d'Anesthésie, Réanimation,
1972.

32 - KHER (A.) TOULEMONDE (F.)

Examen simplifié de l'hémostase en pré-opératoire.
Gazette médicale de France 81, 15 IV - 1974 1877 / 1883.

33 - LACOMBE (C.)

Les désordres de l'hémostase dans la période post-opératoire.
Thèse médecine Toulouse 1972.

34 - LANATA (E.)

Modalités pratiques de la détection précoce des thromboses
veineuses des membres inférieurs par la méthode au fibrino-
gène marqué à l'iode I25 en traumatologie d'urgence (Inté-
rêt thérapeutique).
Thèse 1974, Paris.

35 - LAPEYRE (B.) POUSSET (M.B.)

Héparinothérapie en chirurgie orthopédique - Traitement
préventif des complications thrombo-emboliques en période
post-opératoire.

Cah.Méd.Lyon 1970 46 (21) 1883/1885.

36 - LARCAN (A.) AKOUN (G.) CALAMAI (M.) GENETET (B.)

Le Dextran de faible poids moléculaire.

Problèmes de réanimation 4 1966 375-401.

37 - LARCAN

Le risque thrombo-embolique post-opératoire.

Confrontations 1969.

38 - LARCAN (A.) CALAMAI (M.) CAMEZ (A.M.)

Le Dextran de bas poids moléculaire.

Coeur et médecine interne F.IX I 1970 79/80.

39 - LAURENT (M.)

Les anticoagulants chez le vieillard.

G M.de France 8I 20 V 1974 2633/2642.

39bis - LARIEU (M.J.)

Physiologie de l'hémostase et de la coagulation.

Cours d'anesthésiologie - Lib.Arnette 1968 5, 101 - 106.

40 - LITWIN (M.S.)

Comparison of effects of Dextran 70 and Dextran 40 in
post-operative animals.

Surgery 7I 2 1972 295-306.

41 - LUNDGAARD - HANSEN (P.)

Treatment of shock with Dextrans and Gelatins effects
and side effects.

Vox Sang 17 1969 161-193.

42 - MENDES (D.P.)

Prophylactic treatment with Dextran 70 in total hip replacement

Clin.Orthop.Related resp.1973 II (90) 110-115.

43 - MERLE D'AUBIGNE (R.) TUBIANA (R.) DUPARC (J.)

Les complications thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique et en traumatologie. Leur fréquence et leur prévention.

Rev.Acad.Chirur. 81 1955 1011/1018.

43bis - MUSTARD (J.F.) PACKAM (M.A.)

Factors influencing platelet function - Adhesion, release and aggregation

Pharmacol. Rev.1970, 22, 97-187 - In LACOMBE.

44 - NEGUS (D.) PINTO (D.J.) LE QUESNE (L.P.) BROWN (N)
CHAPMAN (M.)

I25 I Labelled fibrinogen in the diagnostic of deep vein thrombosis and its correlations with phlebography.

Brit.J.Surg. 1968 55,II, 835-839.

45 - NICOLAIDES (A.N.) KAKKAR (V.V.)

Fréquence des complications thrombo-emboliques après chirurgie de la hanche.

Commun.III Confront. Choay Bendor 1971.

46 - NILSSON (I.M.) EIKEN (O.)

Further studies on the effect of Dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism.

Thrombosis and Diathesis Hemorrhagica Vol.II 1969 38/50.

47 - PASTEYER (J.) JANSEN (B.) PATEL (A.)

A propos du traitement anticoagulant systématique après arthroplastie totale de la hanche.
La Presse médicale I, 1971 79 3.

48 - PASTEYER (J.) HONNART (F.) KHER (A.)

Prévention des accidents thrombo-emboliques au cours de la chirurgie des prothèses totales de hanche par l'héparinothérapie sous-cutanée à faible dose.
Cahier Chirurgie 1973 7,41.

49 - PEROT

Perturbation de la coagulation sanguine dans la période post-opératoire.
Mémoire, 1969.

50 - PEROT

Bases biologiques du traitement prophylactique des thromboses post-opératoires.
Commun.III Confrontation Choay, Bendor 1971.

51 - PINTO (D.J.)

Controlled trial of an anticoagulant (Warfarin sodium) in the prevention of venous thrombosis following hip surgery.
Brit.J.Surgery 1970 57 (5) 349 / 352.

52 - POLLAK (E.) SPARKS (F.) BARKER (W.)

Pulmonary embolism : an appraisal of therapy in 516 cas.
Arc.Surg. Vol.107 1973 (Letters to the Editor) 492.

53 - RABY

La mesure de l'IPT du TEG sur sang total.
Commun.III Confront.Choay Bendor 1971.

54 - RABY (C.)

Coagulations intra-vasculaires disséminées et localisées.
Masson et Cie, 1974.

55 - ROTHERMEL (J.E.) WESSINGER (J.B.) STINCHFIELD (F.E.)

Dextran 40 and Thromboembolism in total hip. Replacement surgery.
Arc.Surgery Vol.I06 1973, 135-137.

56 - RUDOWSKI (W.) KOSTRZEWSKA (E.) GREGOR (A) NALECZYNSKA (A)

Biological activity of low-molecular weight Dextran 40.
The effect on serum proteins, plasma blood clotting factors and erythrocyte sedimentation rate.
S.Int.Med.res. (1972) I 194-203.

57 - SAINT-MAURICE (CL.)

La chirurgie chez les cardiaques - Aggravation du risque opératoire due à l'utilisation de méthacrylate de méthyle.
Commun.23ème Congrès français Grenoble 1973 469/479.

58 - SALZMAN (E.W.) HARRIS (W.H.) DESANCTIS (R.W.)

Reduction in venous thromboembolism by agents effecting platelet function.
New.Engl. J.Red 1971 284 (23) 1287 / 1292.

59 - SAMAMA (C.)

Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)
XXIIème Congrès National d'Anesthésie et réanimation.
30 Mars / 1er avril 1972 - Librairie Arnette.

60 - SAUTTER (R.D.)

Thromboembolism following hip surgery.
Jama 1973 vol.226 - 9 - Letters to the editor.

61 - SHARNOFF (J.G.)

Thromboembolism after hip - reconstruction
Jama 1973 Vol.226 3 - Letters to the editor.

62 - SOMMELET (J.) SCHMITT (D.) BOILEAU (F.) PREAUT (J.)

Pièges et dangers de l'arthroplastie totale de la hanche.
(Etude portant sur 360 premiers cas)
J.Chir. (PARIS) II - 1973 106 N° 5 - 441/456.

63 - TOULEMONDE (F.)

La maladie thrombo-embolique en milieu chirurgical
" Phlébographie ".
N° 2 4 6 / 1972 - 10 12/1972.

63bis - TOUZARD

Résultats de la prévention des accidents thrombo-emboliques.
Sem.Hop.Paris 8.10.69 - 2.481 / 2483.

64 - TUBIANA (A.) DUPARC (J.)

Prevention of thrombo-embolic complications in orthopedic
and accident surgery.
J.Bone Joint Surg. 43 B 25/1961 7/15

65 - VAIREL (E.)

Altération du potentiel lytique chez l'opéré.
Commun. III Confrontation Choay - Bendor 1971.

66 - VERGOS (D.)

Les nouveaux tests d'études de l'hémostase et leur inter-
prétation
Revue du Praticien, 1973, 23, 53bis 61/66

67 - VINAZZER

Les désordres de l'hémostase dans la période post-opératoire.
Dr LACOME, Toulouse, 1972.

" Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs . "

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Vu et permis d'imprimer en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de Caen,

